Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI ANWENDUNG VON FETTEMULSIONEN IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN BEHANDLUNGSPERIODE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GERHARDT LAY
aus Rosenthal

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik Marburg
Direktor: Professor Dr. med. H. Hamelmann

BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN BEI ANWENDUNG VON FETTEMULSIONEN IN DER FRÜHEN POSTOPERATIVEN BEHANDLUNGSPERIODE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität zu Marburg
vorgelegt von

GERHARDT LAY
aus Rosenthal

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Universität Marburg/Lahn am 5. April 1974

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr. med. E. Struck

Correferent: Prof. Dr. med. H. Hamelmann

MEINEN ELTERN

1. Einleitung
1.1. Klinische Anwendung von Fettemulsionen
1.2. Historische Vorbemerkungen
1.3. Postoperative Veränderungen des Stoffwechsels und Säure-Basen-Haushaltes
1.4. Postoperative Infusionstherapie
1.5. Allgemeine Richtlinien bei Fettsäureinfusionen
1.6. Handelsübliche Fettinfusionen

2. Problemstellung
2.1. Stoffwechselveränderungen durch Fettsäureinfusionen
2.2. Probleme zur Anwendung von Fettsäuren in der frühen postoperativen Phase.

3. Methodik
3.1. Patientengut
3.2. Infusionslösungen und Infusionstechnik
3.3. Blutentnahme und Blutkonservierung
3.4. Blutgasanalyse
3.5. Titration des Blutes
3.5.1. Prinzip
3.5.2. Elemente und Aufbau der Titrieranlage
3.5.3. Erläuterung der Elemente
3.5.4. Titrierbedingung und Titrierlösung
3.5.5. Meßdurchführung
3.5.6. Berechnung der Meßwerte
3.5.7. Meßgenauigkeit
3.5.8. Mögliche Fehlerquellen
3.6. Biochemische Bestimmungen
3.6.1. Acetacetat, Pyruvat, Oxalacetat
3.6.2. beta - Hydroxybutyrat

3.6.3. Laktat
3.6.4. Harnstoff
3.6.5. Blutzucker
3.6.6. Gesamtlipide
3.6.7. Glycerin
3.7. Statistische Auswertung

4. Ergebnisse
4.1. Blutgasanalyse
4.1.1. pH
4.1.2. Standard-Bicarbonat
4.1.3. p CO_2
4.1.4. Base-Excess
4.1.5. Titration
4.2. Ketonkörper
4.2.1. Acetacetat
4.2.2. beta - Hydroxybutyrat
4.2.3. Laktat
4.2.4. Pyruvat
4.3. Weitere Bestimmungsgrößen
4.3.1. Blutzucker
4.3.2. Harnstoff
4.3.3. Gesamtlipide
4.3.4. Glycerin
4.4. Nebenwirkungen

5. Diskussion

6. Zusammenfassung

Verwendete Abkürzungen:

GOD	=	Glukose - Oxidase
HBDH	=	Hydroxybutyrat - Dehydrogenase
LDH	=	Laktat - Dehydrogenase
MDH	=	Malat - Dehydrogenase
NAD^+	=	Nikotinamid - adenin - dinukleotid
NADH	=	reduziertes Nikotinamid - adenin - dinukleotid
NaOH	=	Natronlauge
p.o.	=	post operationem
KO	=	Körperoberfläche

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552319_0074

1.1. Klinische Anwendung von Fettemulsionen

Die Beherrschung schwerer Krankheitsbilder durch eingreifende chirurgische oder medizinische Maßnahmen macht es immer häufiger erforderlich, Patienten intravenös zu ernähren oder ihnen zusätzlich Kalorien parenteral zuzuführen. Da aber mit Aminosäurelösungen und Kohlenhydratinfusionen allein eine ausreichende kalorische Versorgung auf Grund der hierfür erforderlichen großen Flüssigkeitsvolumina nicht immer gewährleistet ist, stellt die Forderung einer vollen parenteralen Deckung des Kalorienbedarfes eine Indikation zur Fettsäureinfusion dar.

Neben den absoluten Indikationen im Zuge der kompletten parenteralen Ernährung treten weitere Indikationen hinzu, in denen die orale Nahrungsaufnahme zwar möglich, die zugeführten Kalorienmengen aber zu gering sind, um einen normalen Ernährungszustand aufrechtzuerhalten.

Die gefahrlose Anwendung von Fettemulsionen ist erst in den letzten Jahren durch Heranziehen geeigneter Emulgatoren möglich geworden, so daß bei den heutigen Fettemulsionen Nebenwirkungen nur noch in weniger als 1 % der Fälle auftreten (34).

Ebenso ist der Kreis der Kontraindikationen kleiner geworden. Obwohl auf diesem Gebiet noch keine Einigkeit besteht, kann man doch sagen, daß als absolute Kontraindikationen nur noch akute Schockzustände, Stoffwechselentgleisungen und Fettverwertungsstörungen mit Hyperlipidämien anzusehen sind. Leber- und Nierenerkrankungen, Arteriosklerose, Diabetes mellitus, Schädel-Hirn-Traumen und Bluterkrankungen gelten nicht mehr als Kontraindikationen, eine erhöhte Vorsicht mit der Gabe

von Fettemulsionen ist allerdings geboten (44, 29, 3o, 77).

1.2. Historische Vorbemerkungen

Über die ersten Versuche, emulgiertes Fett parenteral zuzuführen, wurde schon im 19. Jahrhundert berichtet. 1873 behandelte HODDER (31) mehrere an Cholera erkrankte Patienten, indem er ihnen größere Mengen frischer Kuhmilch intravenös zuführte. Viele der exikotischen Patienten sprachen günstig auf diese Behandlung an. Eine längere Therapie war auf Grund der Antigeneigenschaften des Milchcaseins nicht möglich, und verhinderte eine ausgedehntere Anwendung.

Die wesentlichen Fortschritte bei der Anwendung von Fettemulsionen erzielten die Japaner JAMAKAWA, NOMURA und SATO (37). Sie behandelten in den Jahren 192o - 1931 mehrere hundert Patienten mit einer als "Janol" bezeichneten Fettemulsion. Schwere Nebenreaktionen wurden dabei erstaunlicherweise nicht festgestellt.

Aus den USA erschienen die ersten Veröffentlichungen im Jahr 1935. Dort wurde die Therapie mit Fettemulsionen von HOLT, TEDWELL und SCOTT (33) eingeleitet. Sie berichteten von der Anwendung von Fettemulsionen bei Kindern. McKIBBIN, HEGSTED und STARE (41) an der Harvard-Universität, Boston, entwickelten 1943 eine brauchbare Fettemulsion aus Pflanzenöl, in der die Eiphosphatide durch Sojaphosphatide ersetzt wurden. Eine weitere Verträglichkeitssteigerung erzielte man

durch Zusatz eines Co-Emulgators. Es traten aber immer noch in 2o - 3o % Nebenwirkungen auf.

Die Anwendung und Erforschung von Fettemulsionen in Europa setzte erst spät ein. 1952 berichtete SORGDRAGER (68) in Utrecht über einige Versuche mit Fettemulsionen. Erfahrungen mit Pflanzenölinfusionen bei Kindern veröffentlichte KAUSTE (4o) aus Finnland. Ab 1955 wurden dann intensive Bemühungen über die intravenöse Verabreichung von Fettemulsionen von WRETLIND, SCHUBERTH und EDGREN (61, 78, 16) in Stockholm eingeleitet.

1.3. Postoperative Veränderungen des Stoffwechsels und des Säure-Base-Haushaltes.

Alle exogenen Einflüsse, die vor und nach der Operation auf den Patienten einwirken, führen zu einer Streßwirkung am Organismus. Dazu addiert sich der Streß von Operation und Narkose.

Die Streßwirkungen zeigen sich schon bei der Operationsvorbereitung. Diese psychische Belastung führt zu einem Kaloriendefizit und zu einer negativen Stickstoffbilanz (32). Weiter kommt es zu Hyperglykämie, Glukosurie und Cholesterinerhöhung, welche mit einer Hyperglykämie gekoppelt ist.

Da sich auch mit den modernen Narkoseverfahren ein Sauerstoffmangel für das periphere Gewebe nicht verhindern läßt, kommt es zu einem vermehrt anaeroben Kohlehydratabbau mit Erhöhung des Laktatspiegel. Eine Vermehrung der Acetonkörper tritt bei den heutigen Narkoseverfahren nur selten auf (32). Lediglich bei Säuglingen

und Kindern findet man in einigen Fällen eine Erhöhung der Ketonkörper durch die Narkose (32).

Die stärksten Stoffwechselveränderungen machen sich in unmittelbarem Anschluß an das Trauma bemerkbar. Dazu gehört unter anderem eine Steigerung des Energiestoffwechsels. Der Ruheenergiebedarf bei Frischoperierten erhöht sich auf ca. 4o Kal./kg Körpergewicht. Das würde bei einem 7o kg schweren Patienten einen Energiebedarf von ca. 2.8oo Kal. ergeben.

Durch diesen erhöhten Kalorienbedarf kommt es neben gesteigerter Proteinverbrennung postoperativ zu einer vermehrten Mobilisation und Verbrennung von körpereigenem Fett. Damit verbunden ist die Neigung zu Ketosen, wie es bei der diabetischen Stoffwechsellage vorkommt, aber auch im Hungerzustand und bei Kohlenhydratmangel (Kohlenhydrate haben antiketogene Wirkung).

Diese Ketonkörper können auf zwei Wegen gebildet werden. Einerseits können sie direkte Endprodukte des Fettsäureabbaues sein. Der bedeutsamere Weg geht aber vom Ende der Lynen-Spirale aus, dem Acetyl-CoA. Bei vermehrter Bildung dieses Stoffes durch erhöhten Fettsäureabbau bildet sich durch Zusammenlagerung zweier solcher Moleküle Aceto-acetyl-CoA, woraus durch Anlagerung eines weiteren Moleküls und Abspaltung von HS-CoA Beta-Hydroxy-beta-methyl-glutaryl-CoA entsteht. Dieses wird durch Abspaltung eines Acetyl-CoA in Acetacetat umgewandelt, welches nun wiederum mit Hilfe der Beta-Hydroxybutyratdehydrogenase zu beta-Hydroxybutyrat reduziert werden kann.

Am schwierigsten äußern sich die postoperativen Veränderungen im Eiweißstoffwechsel. Dies zeigt sich in

einer signifikanten Beschleunigung der Umsatzgeschwindigkeit der Körperproteine (3). Während normale Muskelproteine eine durchschnittliche Lebensdauer von ca. 2o Tagen haben, beträgt sie im Wundgebiet nur noch maximal 4 Tage. Einen Einblick in das Verhalten des Eiweißstoffwechsels gibt die Stickstoffbilanz, d. h. die Differenz von Stickstoffaufnahme und Stickstoffausscheidung. Sie erlaubt jedoch keine direkte Interpretation der klinischen Situation, da die katabolde Reaktion auf operative Eingriffe vom Ausgangszustand des Patienten abhängig ist.

Die negative Stickstoffbilanz bleibt bis zu 1o Tagen nach dem Trauma bestehen, und läßt sich auch durch hohe Eiweißzufuhren nicht verkürzen, da wahrscheinlich nicht die Bausteine, sondern die energieliefernden Prozesse zur Eiweißsynthese nicht ausreichen. Damit stellt die erhöhte Utilisation körpereigenen Proteins bei Kalorienmangel eine Indikation zur Bereitstellung größerer Fettmengen parenteral dar.

Nicht nur die Energiestoffwechsellage, sondern auch der Säure-Basen-Haushalt und seine Regulationsmechanismen werden durch operative Eingriffe empfindlich gestört. Es kommt zu einem Abfall des Standard-Bikarbonat und pH bei gleichzeitigem Anstieg des pCO_2. Das Säure-Basen-Gleichgewicht tendiert zu einer Verschiebung in Richtung kombinierter metabolisch-respiratorischer Acidose (52). ZUKSCHWERDT und RODEWALD (84) fanden unabhängig vom Anästhesieverfahren, bei Ausschluß alveolärer Mangelbelüftung, eine gesetzmäßige Hypoxie durch erhöhte Kurzschlußblutungen aus zwerchfellnahen, ungenügend belüfteten Lungenabschnitten. Es kommt zur anaeroben Glykolyse mit Laktat-Anstau, und damit zur

metabolischen Acidose. Ebenso führen posttraumatisch größere Blutverluste zu einer Sauerstoffmangelversorgung und damit zur metabolischen Acidose. Als Ursache für eine Acidose erscheinen immer wieder die beiden Komponenten:

1. periphere Mangeldurchblutung
2. Hypoxie.

Eine weitere Ursache für eine postoperative metabolische Acidose ist die Ketonkörpererhöhung. Verstärkt werden kann diese postoperative Acidose noch durch Gabe von Blutersatzmitteln (4).

1.4. Postoperative Infusionstherapie

Besonders im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen muß mit mehr oder weniger ausgeprägten Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt gerechnet werden. Die Ursachen hierfür sind in der chirurgischen Erkrankung selbst, der Narkose und natürlich in dem Operationstrauma gelegen. Dazu kommt, daß chirurgische Patienten häufig nicht in der Lage sind, entsprechende Flüssigkeitsmengen oral aufzunehmen. Eine Korrektur des Flüssigkeits- und Elektrolytdefizits erreicht man durch Gabe von Elektrolytbasislösungen. In Bezug auf die zu infundierenden notwendigen Mengen, besonders in der frühen postoperativen Phase, bestehen noch Unklarheiten. Während viele Autoren in den zwei ersten postoperativen Tagen eine Reduzierung der Wasser- und Elektrolytmengen empfehlen, stehen auf der anderen Seite progressive - besonders amerikanische - Autoren (46), die als Ursache der postoperativen Oligurie einen Natriummangel sehen und damit eine erhöhte Zufuhr von Elektrolyten fordern.

Davon unabhängig werden unterschiedlich große Flüssigkeitsmengen während der Operation zugeführt.

1.5. Allgemeine Richtlinien bei Fettinfusion

Um den Anteil der Nebenwirkungen bei Fettinfusionen so gering wie möglich zu halten und um gleichzeitig die maximale Ausnutzung des infundierten Fettes zu gewährleisten, muß man verschiedene Faktoren berücksichtigen. Dazu gehört die maximale Fettverwertung. Sie liegt nach Angaben verschiedener Autoren (77, 81 u.a.) zwischen 6 - 10 g Fett/Stunde, entsprechend 0,1 - 0,15 g Fett/Minute. Diese Fettmenge kann infundiert werden, ohne daß man mit einer ausgeprägten Hyperlipidämie rechnen muß, Anstieg ca. 20 - 30 %, d.h. annähernd gleiche Mengen werden im Zeitraum aus der Blutbahn eleminiert. Demgegenüber liegen die von der Herstellerfirma angegebenen Dosierungsvorschriften zwischen 6 - 60 g Fett/Std. Nach Verabreichung der doppelten Menge, also 12 g Fett/Stunde findet man schon eine deutliche Infusionshyperlipidämie. Um solche Überdosierungen zu vermeiden, sollten von einer 10 %igen Lösung maximal 60 - 100 ml/Stunde infundiert werden, von stärker konzentrierten Lösungen entsprechend weniger (81).

Weiterhin ist bei der Infusion von Fettemulsionen zu beachten, daß sie nicht mit anderen Infusionslösungen zusammen verabreicht werden. Eine Ausnahme bildet die parenterale Ernährung, da es hierbei auf eine gleichzeitige Gabe von Aminosäuren und Energielieferanten ankommt. Man benutzt dazu zwei getrennte Zuleitungssysteme, um eine Aufrahmung des Fettes zu vermeiden (39). Die beiden Systeme dürfen erst unmittelbar vor der Infusionskanüle

zusammenlaufen, denn auf dem kurzen und engkalibrigen gemeinsamen Infusionsweg, in dem relativ große Strömungsgeschwindigkeit herrscht, kommt es nicht mehr zu einer Aufrahmung des Fettes (56).

1.6. Handelsübliche Fettemulsionen

Im Laufe der Zeit kamen zwei Öle bevorzugt zur Anwendung. Dies sind Sojabohnenöl und Baumwollsamenöl. Hinsichtlich der Verträglichkeit dieser beiden Substanzen liegen bisher nur widersprüchliche Berichte vor. WRETLIND (77) gibt auf Grund toxikologischer Untersuchungen der Sojabohnenemulsion den Vorzug. Ebenso zeigt HUPE (36), daß die Gefahr der Fettembolie bei Sojabohnenöl geringer ist. Dagegen konnte SCHMIDT (56) an Untersuchungen bei Kindern keinen Unterschied zwischen den beiden Emulsionen feststellen. SCHÖN (58) beschrieb die Baumwollsamenemulsion als geeignetes Ausgangsprodukt.

2. Problemstellung

2.1. Mögliche Stoffwechselveränderungen durch Fettemulsionsgabe.

Der Wert der intravenösen Fettzufuhr liegt nicht nur in deren kalorischer Anreicherung, sondern auch in deren Amino-Stickstoff-sparenden Wirkung. Die Hoffnung, die negative Stickstoffbilanz durch Fettinfusionen zu verbessern oder sogar aufzuheben, hat sich nicht ganz erfüllt. Sie wird zwar gebessert, aber nicht ausgeglichen. HALLWACHS (28) fand sogar den größten Stickstoffverlust

bei Gaben von Lipofundin und Glukose. Andere Autoren sprechen dagegen von einem auffallend stickstoffsparenden Effekt. Bessere Ergebnisse zeigten sich bei gleichzeitiger Gabe von Aminosäuren und Fettemulsionen.

Auch wenn es zu keiner wesentlichen Besserung der Stickstoffbilanz kommt, so berichten doch viele Autoren über eine Gewichtszunahme durch Fettemulsionen, auch wenn keine Aminosäuren parallel infundiert wurden (1, 24, 28, 29, 77).

Als Hinweis auf eine sofortige Metabolisierung des zugeführten Fettes findet sich ein Anstieg der Blutketonkörper während der Infusion, der 4 - 6 Stunden postinfusionem anhält (3o, 81).

Ebenso kommt es bereits 10 - 15 Minuten nach Infusionsbeginn zu einem deutlichen Anstieg des Sauerstoffverbrauches und einer Änderung des respiratorischen Quotienten. Nach 1 - 2 Stunden läßt der Sauerstoffverbrauch ein Maximum erkennen und ändert sich bis zum Infusionsende nur noch geringfügig. 16 Stunden nach Infusionsende ist der Ausgangswert wieder erreicht (49, 81).

Nur wenige Autoren berichten über die Wirkung der Fettinfusion auf den Kohlenhydratstoffwechsel und den Säure-Basen-Haushalt. PANTLITSCHKO (47) berichtet über einen Abfall der Milchsäurekonzentration und einen Anstieg von Pyruvat durch Fettinfusionen bei Kindern. In Bezug auf den Säure-Basen-Haushalt konnten keine eindeutigen Veränderungen festgestellt werden. STEINBEREITHNER und VAGACS (69) stellten lediglich nach Ver-

abfolgung 20 %iger Emulsionen in vier Fällen eine geringgradig kompensierte metabolische Acidose fest, die sich innerhalb von 24 Stunden zurückbildete.

2.2. Probleme der Anwendung von Fettsäuren in der frühen postoperativen Phase.

Obwohl die Gabe von Fettinfusionen in der frühen postoperativen Phase in der Literatur nicht als Kontraindikation aufgeführt wird, gibt es doch nur sehr wenige Autoren, die am Operationstag Fettemulsionen intravenös verabreichten (21, 22, 54). Der Nutzeffekt kann in dieser Phase durch die durch Katecholamine aktivierte Lipolyse geringer sein. Auch weitere Gründe mahnen zur Zurückhaltung unmittelbar nach Stresseinwirkung. Dazu gehört die durch die Operation beeinträchtigte Stoffwechsellage mit partiellem Ausfall der Regulationsmechanismen, Ketonkörperanstieg und die Anhäufung anderer saurer Metaboliten. Da es aber auf Grund der katabolen Situation der frischoperierten Patienten wünschenswert ist, den Energiehaushalt sobald als möglich auszugleichen, scheint es notwendig, schon in der frühen postoperativen Phase ein hohes Kalorienangebot zu erstellen. Da eine entsprechende kalorische Versorgung mit Kohlenhydraten nur mit stark hypertonen Lösungen möglich ist, deren Schwierigkeiten bei intravenöser Applikation vorwiegend in Hämolyse und Thrombophlebitiden zu suchen ist, muß die Anwendung von Fettemulsionen in Erwägung gezogen werden.

In der vorliegenden Arbeit soll in diesem Zusammenhang mit entsprechenden Untersuchungen zu folgenden Gesichtspunkten Stellung genommen werden:

1. In welchem Maß ist direkt postoperativ mit Stoffwechselentgleisungen zu rechnen ?
2. In wie weit werden die Puffersysteme des Blutes durch verschiedene Infusionslösungen direkt postoperativ beeinflußt ?
3. Ist die Erfassung der Gesamtpufferkapazität des Blutes bis pH 7,00 ein brauchbarer Parameter für das Maß der Säurebelastung des Blutes ?
4. In welchem Maß stellen Fettinfusionen direkt postoperativ eine Stoffwechselbelastung dar ?

3. Methodik

3.1. Patientengut

Insgesamt wurden 30 weibliche Patienten in drei Versuchsgruppen zu je 10 Patienten untersucht. Es wurden nur Patienten mit Strumektomie und Cholecystektomie berücksichtigt, da bei diesen Operationen der postoperative Stickstoffverlust, den man als Maß für die Schwere eines Traumas einsetzen kann, gleich groß ist.

Alle Patienten erhielten die gleiche Praemedikation:

Am Vorabend:	1 Vomex A^R Supp.
	1o mg Valium^R
Am Operationstag:	2 ml Vomex A^R
	5o - 8o mg Dolantin S^R
	o,5 - o,8 mg Atropin

Gruppe I:
Es handelt sich bei dieser Gruppe um Patienten, die postoperativ nur eine Wasser- und Elektrolytsubstitu-

tion erhalten haben. Kalorien wurden keine zugeführt. Die Gruppe setzte sich aus drei Strumektomien und sieben Cholecystektomien zusammen, im Alter von 55,3 ± 15,68 Jahren und einem Gewicht von 64,o ± 11,45 kg.

Die Infusionstherapie wurde in folgender Reihenfolge durchgeführt.

1. 5oo ml physiologische Kochsalzlösung von direkt postoperativ bis zur 2. Stunde postoperativ,
2. 1ooo ml physiologische Kochsalzlösung von der 2. bis 1o. Stunde postoperativ,
3. 1ooo ml Elomel B von der 1o. - 18. Stunde postoperativ.

(Siehe Abb. 1)
Damit erhielten die Patienten 15o1,7 ± 1o1,o ml/m^2/18 Stunden.

Tabelle 1:

Fall Nr.	Alter	Operation	Gewicht kg	Größe cm	ml/m^2 KO
1	6o	Strumekt.	8o	16o	1375
2	6o	Cholecyst.	64	175	14o5
3	69	Cholecyst.	52,5	162	1623
4	34	Cholecyst.	47,5	165	1669
5	62	Strumekt.	54,5	167	1569
6	71	Cholecyst.	58	162	1553
7	61	Strumekt.	81,5	156	138o
8	33	Cholecyst.	65	161	149o
9	34	Cholecyst.	72	156	1452
1o	69	Cholecyst.	65	158	15o9

Zusammenstellung der Patientendaten von Gruppe I mit Angabe der Infusionsmenge pro m^2 Körperoberfläche.

Gruppe II:
Den Patienten dieser Gruppe, fünf Strumektomien und fünf Cholecystektomien, im Alter von 41,5 ± 11,75 Jahren und einem Gewicht von 68,5 ± 16,28 kg bekamen folgende Infusionen infundiert:

1. 5oo ml Physiologische Kochsalzlösung von direkt postoperativ bis zur zweiten Stunde postoperativ.
2. 5oo ml 5 %ige Glukoselösung von der 2. bis 6. postoperativen Stunde.
3. 1ooo ml Physiologischer Kochsalzlösung bis zur 14. Stunde postoperativ.
4. 5oo ml Elomel B bis zur 18. Stunde und Ende des Beobachtungszeitraumes.

Damit erhielten diese Patientinnen ca. 1oo Kal. in Form von Kohlenhydraten zugeführt (Siehe Abb. 1).
Die Probanden erhielten damit 1468,3 ± 144,8 ml/m^2/ 18 Stunden.

Tabelle 2:

Fall Nr.	Alter	Operation	Gewicht kg.	Größe cm	ml/m^2 KO
1	31	Strumekt.	58,5	158	1571
2	4o	Strumekt.	90	162	129o
3	54	Strumekt.	68,5	167	142o
4	31	Cholecyst.	56	168	1535
5	4o	Cholecyst.	95,5	158	1275
6	31	Cholecyst.	53,5	162	1612
7	38	Strumekt.	49	162	1676
8	67	Cholecyst.	72	16o	143o
9	51	Strumekt.	57,5	162	1561
1o	32	Cholecyst.	84,5	165	131o

Zusammenstellung der Patientendaten der Gruppe II.

Gruppe III:
In dieser Gruppe sind zehn Strumektomien im Alter von 42,8 ± 12,17 Jahren und einem Gewicht von75,4o ± 13,49 kg untersucht worden. Die Probanden erhielten folgende Infusionen:

1. 5oo ml Physiologische Kochsalzlösung von direkt postoperativ bis zur 2. Stunde postoperativ.
2. 5oo ml Intralipid R 1o% über 4 Stunden.
3. 1ooo ml Physiologische Kochsalzlösung von der 6. bis 14. Stunde postoperativ.
4. 5oo ml von der 14. bis 18. Stunde postoperativ.

Das entspricht einer Infusionsmenge von 1381,3 ± 128,o ml/m^2/18 Stunden.

Tabelle 3:

Fall Nr.	Alter	Operation	Gewicht kg	Größe cm	ml/m^2 KO
1	38	Strumekt.	86	172	1261
2	55	Strumekt.	72	168	138o
3	37	Strumekt.	88	17o	1255
4	37	Strumekt.	68	164	1438
5	35	Strumekt.	56	158	16o2
6	32	Strumekt.	62	168	147o
7	58	Strumekt.	78	161	1372
8	34	Strumekt.	6o,5	164	1515
9	34	Strumekt.	84,5	162	132o
1o	68	Strumekt.	99	168	12oo

Zusammenstellung der Patientendaten der Gruppe III.

3.2. Infusionstechnik und Infusionslösungen:

In ca. 8o % der Fälle wurden die Infusionen über Braunülen[R] verabfolgt. In den übrigen Fällen erfolgte die Infusion über Venenkatheter, die mit Hilfe der percutanen Punktionstechnik gelegt wurden. Um bei den zu vergleichenden Lösungen Intralipid[R], Glukose und in Gruppe I physiologische Kochsalzlösung eine konstante Infusionsgeschwindigkeit zu gewährleisten, verwendeten wir für die Infusionen von der 2. bis 6. postoperativen Stunde die Infusionspumpe der Fa. IVAC, Corp., San Diego, Kalifornien, Typ TM 5o1. Mit ihr wurden konstant 35 gtt/min bei Fettsäuren und 37 gtt/min bei Glukose und NaCl-Infusionen verabreicht, was jeweils bei 5oo ml Infusionslösung eine Infusionsdauer von 4 Stunden ergab.

Es wurde bei allen Patientinnen ein standardisiertes Infusionsprogramm zugrundegelegt. Es begann direkt postoperativ mit der Gabe von 5oo ml physiologischer Kochsalzlösung innerhalb von zwei Stunden. Anschließend wurden die in den drei Gruppen verschiedenen Lösungen infundiert. Es folgte in der Gruppe I eine Infusion von 5oo ml physiologische Kochsalzlösung und anschliessend 1ooo ml Elomel B. In der Gruppe II und III wurden nach der spezifischen Infusion ab der 6. Stunde postoperativ 1ooo ml physiologische Kochsalzlösung und 5oo ml Elomel B bis zur 18. Stunde postoperativ verabreicht.

Damit erhielten alle Patientinnen in den ersten 18 postoperativen Stunden eine Flüssigkeitsmenge von 25oo ml, entsprechend 15o1,7 ± 1o1,o ml/m^2 Körperoberfläche in Gruppe I, 1468,3 ± 144,8 ml/m^2KO in Gruppe II und 1381,3 ± 128,o ml/m^2KO in Gruppe III.

Zusammensetzung der infundierten Lösungen:

1. Intralipid 1o % Vitrium^{R}, hergestellt von der Deutschen Kabi-GmbH, München

Oleum sojae fractionat	1o,o g
Lecithinum fractionat e vitelle ovi	1,2 g
Glycerin	2,5 g
Aqua dest.	ad 1oo,o g

1ooo ml Intralipid 1o% enthalten ca. 1.1oo Kal.

2. Elomel B, hergestellt von den Salvia-Werken, Homberg

1ooo ml Elomel B enthalten:

Na^{+}	45 mVal
K^{+}	22 mVal
Mg^{+}	5 mVal
Cl^{-}	48 mVal
$H_2PO_4^{-}$	1o mVal
$Acetat^{-}$	14 mVal
$Sorbit^{-}$	5o g

3. Sowohl die 5%ige Glukoselösung als auch die physiologische Kochsalzlösung waren in der Kliniksapotheke der Universitätskliniken Marburg hergestellt worden.

3.3. Blutentnahme und Konservierung.

Bei jedem Patienten wurden insgesamt 12 Blutentnahmen zu je 15 ml zu folgenden Zeitpunkten vorgenommen:

Praeoperativ
Postoperativ
2. - 9. Std. p.o. stündlich
12. Stunde p.o.
18. Stunde p.o.

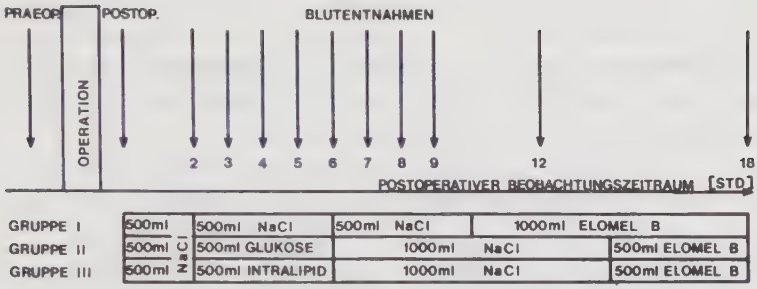

Abb. 1: Schematische Darstellung der Blutentnahmen und der zeitlichen Reihenfolge der Infusionen in den verschiedenen Gruppen.

Das Blut wurde aus der Armvene über Braunülen, Venenkatheter oder durch Einzelpunktion gewonnen. Die Entnahme erfolgte jeweils in drei Einzelportionen:

1. 1 ml Blut in einer 2ml-Einmalspritze für Astrup-Messung.
2. 4 ml Blut in einer 5ml-Einmalspritze für Titration.
3. 1o ml Blut in einer 1oml-Finmalspritze für biochemische Bestimmungen.

Der Totraum der Spritzen war mit Liqemin 5ooo^{R} angefüllt, um eine Gerinnung des Blutes zu verhindern. Nach der Abnahme wurden die Spritzen sofort mit Parafilm M^{R} verschlossen und schnellstens der Auswertung zugeleitet. Astrup-Bestimmungen und Titration wurden innerhalb 5 Minuten nach Abnahme ausgeführt, das Blut für die Bestimmung von Acetacetat und beta-Hydroxybutyrat enteiweißt, neutralisiert und bei -2o^{o}C eingefroren. Für die übrigen Bestimmungen wurde das Blut laut Testansatz teilweise vorbehandelt und ebenfalls bei -2o^{o}C aufbewahrt. Die so konservierten Proben wurden innerhalb einer Woche analysiert.

3.4. Blutgasanalyse.

Die pH-Messung und die vollständige Blutgasanalyse wurden mit dem Astrup micro equipment Type AME 1 der Fa. Radiometer, Kopenhagen durchgeführt.

pH: Der pH ist definiert als der negative Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration.
Blutnormalwert: 7,38 - 7,42

pCO_2: Partieller CO_2-Druck in mm Hg
Blutnormalwert: 38 - 4o mm Hg

Standard-Bicarbonat:
Damit bezeichnet man den Bicarbonatgehalt des Blutes in mVal bei idealisierter Atmung, also bei vollkommener Sauerstoffsättigung, einem pCO_2 von 4o mm Hg, Körpertemperatur und dazugehöriger Wasserdampfspannung von 47 mm Hg.
Normbereich: 24,o - 26,o mVal/L.

Base-Excess:
Darunter versteht man den überschüssigen Anteil an im Blut gebundener Säure oder Base in meq/L.

Prinzip: Die pH-Messung erfolgt mit einer thermostatisierten Kapillarglaselektrode und einer Kalomel-Referenz-Elektrode, Standard-Bicarbonat und Base-Excess werden durch thermostatisierte Äquillibrierung mit 4%igem und 8%igem CO_2-O_2-Gemisch und nachfolgender pH-Messung bestimmt. Diese Werte werden in das Siggard-Anderson-Kurvennomogramm (65, 66) eingetragen; durch Verbindung dieser beiden Punkte mit einer Geraden kann man die entsprechenden Ergebnisse direkt ablesen.

3.5. Bestimmung der Gesamtpufferkapazität des Blutes bis pH 7,oo.

Die erarbeitete Methode der Bestimmung der Gesamtpuffer-

kapazität des Blutes bis pH 7,oo durch Titration wurde in Zusammenarbeit mit Herrn U. Lips erstellt, der den Einfluß von Aminosäureinfusionen auf die Pufferkapazität untersuchte.

3.5.1. Prinzip

Unter Titration versteht man die quantitative Meßanalyse zur Bestimmung des Gehaltes an Säure oder Base einer Flüssigkeit mit Hilfe einer Lauge oder Säure eines bekannten Gehaltes. Man bestimmt damit die potentielle Wasserstoffionenkonzentration. Ebenso erhält man durch die Titration Angaben über die Pufferkapazität von Pufferlösungen. Man stellt fest, mit welchen Mengen an Säure oder Base eine Pufferlösung, in diesem Falle Blut, belastet werden kann, bevor große pH-Änderungen eintreten. In der zugrunde liegenden Untersuchung wurde bis zum pH 7,oo titriert, d.h. es wurde die Pufferkapazität des Blutes bis zum pH 7,oo bestimmt. Man kann mit diesen Ergebnissen eine Aussage darüber machen, inwieweit die Puffersysteme des Blutes schon durch andere im Organismus befindliche Säuren belastet waren.

3.5.2. Elemente und Aufbau der Titrieranlage.

Zur Durchführung der Titration wurde eine Modifikation der automatischen Titrieranlage der Fa. Mettler, Giessen, verwendet. Sie setzte sich aus folgenden Einzelelementen zusammen:

A. Digitalbürette (1ml) DV 1o Fa. Mettler *
B. Bedienungseinheit DV 11 Fa. Mettler
C. Meßverstärker DK 1o Fa. Mettler
D. Kompensationsschreiber GA 1o Fa. Mettler
E. Endpunktvorwahlgerät DK 11 Fa. Mettler
F. Magnetrührer Fa. Mettler

G. Meßzelle mit Wassermantel	Fa. Mettler
H. Einstabmeß-Glaselektrode	Fa. Schott **
I. pH-Meter Digi 61o mit Einschub pH 61o E	Fa. WTW ***
J. Thermostat	Fa. Gebr. Haake ****

(Siehe Abb. 2)

3.5.3. Erläuterung der Elemente.

A. Digitalbürette:

Der Antrieb der Digitalbürette erfolgt über einen Schrittmotor. Die Titriergeschwindigkeit wird über * eine echte Synchronisierung auf den Kompensationsschreiber übertragen. Als Bürette wurde die 1 ml-Bürette verwendet. Sie besteht aus einem Glasrohr, in dem ein dicht abgeschlossener Kolben vom Büretten-antrieb bewegt wird (siehe Abb. 3).

Bei Füllung saugt der Kolben die Titrierflüssigkeit über einen Teflonschlauch aus einem Vorratsgefäß an und drückt sie zur Titration in die Titrierspitze, welche in die Meßkammer eintaucht.
(Siehe Abb. 5)

* Fa. Mettler, 63 Giessen 2
** Fa. Schott, Mainz
*** Fa. Wiss. Techn. Werkstätten, 812 Weilheim i. OB.
**** Fa. Gebr. Haake, 1 Berlin

Abb. 2: Übersicht über die Titrieranlage mit zusätzlich angeschlossenem pH-Meter. 1 = pH-Meter, 2 = Meßverstärker, 3 = Endpunktvorwahlgerät, 4 = Digitalbürette, 5 = Magnetrührer, 6 = Meßzelle, 7 = Thermostat, 8 = Kompensationsschreiber, 9 = Bedienungseinheit.

B. Bedienungseinheit.

Mit ihr wird die Anlage zentral gesteuert.

1. Taste zur manuellen Titration.
2. Taste zur automatischen Titration.
3. Fülltaste.
4. Drehschalter (Drehpotentiometer mit Bereichsumschalter zur Regelung der Ausstoßgeschwindigkeit bei manueller Titration).

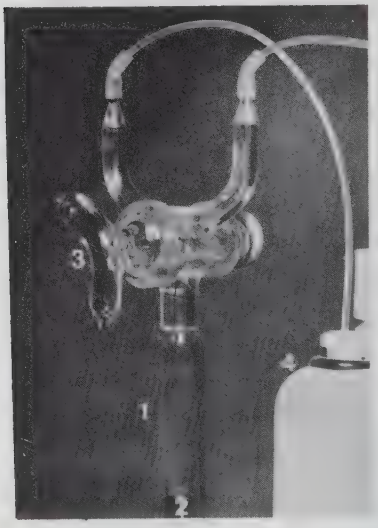

Abb. 3: Bürette mit den Verbindungen zum Vorratsgefäß und Meßkammer. 1 = Bürette, 2 = Bürettenkolben, 3 = Bürettenhahn, 4 = Vorratsgefäß.

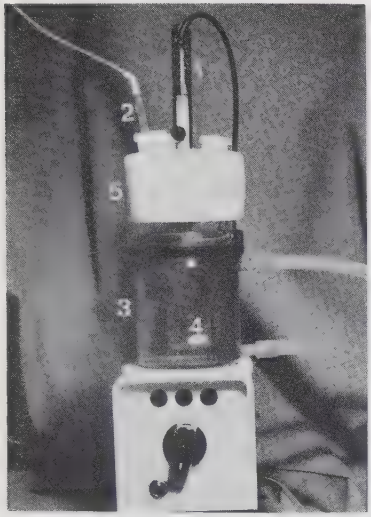

Abb. 4: Meßzelle mit Magnetrührer und Elektrode. 1 = Elektrode, 2 = Titrierpipette, 3 = Meßzelle mit Wassermantel, 4 = Magnetrührer, 5 = Plastikdeckel.

C. Meßverstärker.
Hierbei handelt es sich um einen Diodenmodulatorverstärker zur stromlosen Spannungsmessung an hochohmigen Meßobjekten. Er enthält die elektrische Speisung für andere DK-Geräte.

D. Kompensationsschreiber.
Der Antrieb erfolgt über einen Schrittmotor mit externer und interner Ansteuerung.
x-Achse: Bei internem Antrieb erfolgt der Papiervorschub mit konstanter Geschwindigkeit. Bei externem Antrieb besteht eine Synchronisation zwischen

Bürettenantrieb und Papiervorschub, d.h. der Papierschub ist volumenproportional.
y-Achse: Die Eingangsspannung wird mit einer geeichten Referenzspannung verglichen. Die Differenz wird über einen Verstärker zu einem Servomotor geleitet, der das Meßpotentiometer und das Schreibsystem solange antreibt, bis die Differenz zwischen Eingangssignal und Referenzsignal Null ist.

E. Endpunktvorwahlgerät.
Dieses Gerät erlaubt einen automatischen Titrationsstop an einem vorgewählten Endpunkt. Es steht in Verbindung mit der Bürette und regelt die Titriergeschwindigkeit. Dabei wird die Spannung der Meßelektrode mit einer Sollwertspannung verglichen und die Differenz in eine Impulsfrequenz umgewandelt, welche die Titriergeschwindigkeit der Bürette steuert. Je kleiner die Differenz wird, um so kleiner wird die Impulsfrequenz, bis sie schließlich am Äquivalenzpunkt gleich Null ist und der Bürettenantrieb abgeschaltet wird. Nachträgliche Abweichungen vom Sollwert werden dann nicht mehr berücksichtigt.

F. Meßzelle.
Die Meßzelle besteht aus einem Plexiglasmantel, in den die eigentliche Meßkammer mit Hilfe eines Gewindes eingesetzt ist. Der Mantel hat zwei Ausgänge zur Durchströmung mit temperiertem Wasser (38°). (Siehe Abb. 4)
Die eigentliche Meßkammer wird nach oben durch einen Plastikdeckel mit Drehverschluß abgeschlossen. In diesem Deckel sind 4 Öffnungen, für Elektrode, Titrierpipette und zum Bluteinfüllen. Die vierte Öffnung ist verschlossen. Die Kammer hat eine

trichterförmige Gestalt und läuft nach unten in einem schmalen Rohr mit einem Durchmesser von 1,5 cm aus. In dieses Rohr ragen Elektrode und Titrierkapillare. Auf dem Boden des Rohres liegt der Rührmagnet.
(Siehe Abb. 4 und 5)

Abb. 5: Ungefüllte Meßkammer ohne Wassermantel mit Elektrode, Titrierpipette und Rührmagnet.
1 = Meßkammer, 2 = Elektrode, 3 = Titrierpipette, 4 = Rührmagnet.

G. pH-Meter

Das pH-Meter besteht aus zwei Teilen:

1. Digitalmeter Digi 61o, Anzeigegrundgerät
2. pH-Einschub pH 61o E

Der Meßbereich liegt zwischen 1,oo und 14,oo, bzw. von - 1999 mV bis + 1999 mV. Die elektrische Genauigkeit ist ± o,o1 pH. Der Einschub besteht aus einem vollintegrierten Gleichstromverstärker mit Feldeffekteingang. Eine Steckerleiste stellt die Verbindung zum Anzeigegerät her.

H. Thermostat.
Der Wassermantel um die Meßkammer wird von dem Thermostaten F I der Fa. Gebr. Haake auf 38°C erwärmt.

I. Elektrode.
Als Elektrode wird eine pH-Einstabmeßkette (kombinierte Glaselektrodenkette, Typ U, AgCl-Ableitung, Nullpunkt pH 7,oo, Schaftdurchmesser 5 mm) der Fa. Schott verwendet.

Schematischer Aufbau:
Die Verbindungen der einzelnen Elemente sind aus dem Schema ersichtlich (Siehe Abb. 6).
Endpunktvorwahlgerät sind über die Buchsen "pulses output" und "pulses input" mit dem Schreiber verbunden. Ebenso besteht eine Verbindung vom Endpunktvorwahlgerät zur Bedienungseinheit, zum Bürettenantrieb und zum Meßverstärker. Dieser wiederum ist verbunden mit dem pH-Meter über die Buchsen E zur Buchse pH/mV am pH-Meter und über die Buchse GND zur Referentelektrode. Die gleichen Anschlüsse gehen auch zum Schreiber. Von E an Buchse + und von GND an Buchse - und shield.

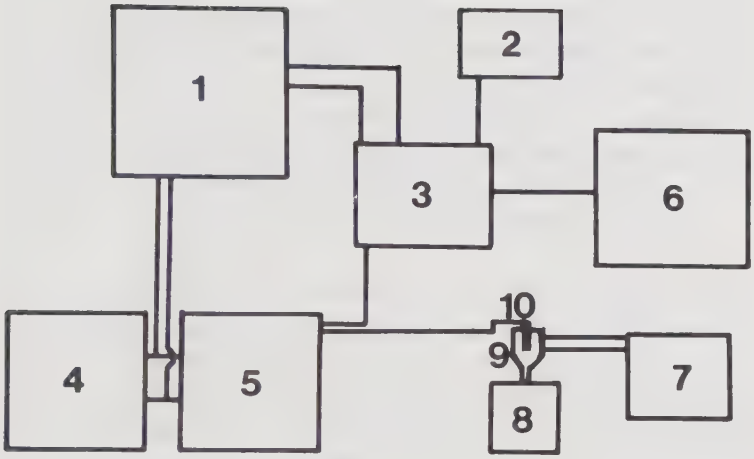

Abb. 6: Darstellung der einzelnen Elementverbindungen der Titrieranlage. 1 = Kompensationsschreiber, 2 = Bedienungseinheit, 3 = Endpunktvorwahlgerät, 4 = pH-Meter, 5 = Meßverstärker, 6 = Bürettenantrieb, 7 = Thermostat, 8 = Magnetrührer, 9 = Meßkammer, 1o = Elektrode.

3.5.4. Titrierbedingung und Titrierlösung.
Auf Grund der zum Teil flüchtigen Puffersystem des Blutes mußte die Titration unter anaeroben Bedingungen erfolgen. Dies wurde erreicht, indem man das Blut unter Paraffinum lipuidum^{R} schichtete, welches sich auch beim Rühren nicht mit dem Blut vermischt.

Die Anwendung einer Stickstoffatmosphäre führte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen und schied damit aus. Als Titrierlösung diente o,1 n Essigsäure.

3.5.5 Meßdurchführung.

Vor jeder Messung mußte die Anlage neu geeicht werden. Dies geschah mit Hilfe von Pufferlösungen der Fa. Radiometer, Kopenhagen. Die Asymmetrieeinstellung erfolgte mit dem Puffer pH 6,84 (Typ S 1500); die Steilheit wurde mit dem Puffer 7,38 (Typ S 1510) eingestellt. Diese Eichung mußte zweimal durchgeführt werden. Dazu mußten folgende Bedingungen erfüllt sein:

1. Die Bürette mußte gefüllt sein.
2. Die Digitalanzeige der Bürette mußte auf Null stehen.
3. Der Bürettenhahn auf Titrieren stehen.
4. Die Titrierpipette mußte gefüllt sein.

Bei der letzten Eichung mit dem Puffer 7,38 wurde dieser manuell auf pH 7,00 titriert. Bei diesem pH wurde die Differenzskala am Endpunktvorwahlgerät auf Null abgeglichen und damit der Endpunkt für die Titration vorgegeben. Gleichzeitig wurde der Schreiber mitgeeicht. Jetzt wurden 10 ml Paraffinum liquidum^{R} in die Meßkammer gegeben. Das anaerob entnommene Blut wurde mit einer langen Punktionskanüle, an deren Spitze ein kurzes Stück Teflonschlauch aufgesetzt war, unterschichtet. Dazu wurde die Punktionskanüle der Einmalspritze, mit der das Blut entnommen wurde, aufgesetzt und zunächst die Kanüle gefüllt. Dann führte man die Kanüle auf den Boden der Meßkammer und unterschichtete 2,5 ml Blut (Spritzengenauigkeit), setzte den Magnetrührer in Gang und wartete 1-2 Minuten, bis sich der pH und die Temperatur eingestellt hatte. Dann wurde die automatische Titration eingeschaltet. Die Abschaltung bei pH 7,00 erfolgte automatisch.

Nach beendeter Titration wurde die Elektrode mit einem angefeuchteten Tupfer und Vim^{R} vorsichtig, aber gründ-

lich gereinigt und mit Aqua dest. gut abgespült. Die Reinigung der Meßkammer erfolgte mit Alkohol und dest. Wasser. Anschließend füllte man die Meßkammer mit einer Pufferlösung mit einem pH von 6,8 - 7,o. In dieser Pufferlösung mußte die Elektrode 1o - 15 Minuten stehen, bevor die nächste Messung durchgeführt werden konnte. Diese gründliche Reinigung ist nur bei Messungen in eiweißhaltigen Lösungen erforderlich.

3.5.6. Berechnung der Meßwerte.
Bei Verwendung von o,1 n Essigsäure und 2,5 ml Vollblut ergibt sich zur Berechnung folgende Formel:

$$\text{mVal/l} = \frac{\text{verbrauchte Säuremenge (ml)} \times 1\text{oo mVal/L}}{2{,}5 \text{ ml}}$$

Die im Zähler stehende Zahl entsteht aus der Umrechnung von Milliliter in Liter und der Konzentration der Essigsäure.

3.5.7. Meßgenauigkeit.
Um die Genauigkeit der Titration zu bestimmen, wurden 1o Messungen mit gepuffertem Konservenblut und einem pH von 7,25 durchgeführt. Dabei wurde ebenso vorgegangen, wie oben beschrieben, also auch das Blut mit Spritzengenauigkeit eingefüllt. Dabei ergab sich bei einem Mittelwert der Pufferkapazität von 18,61 mVal/L eine Standardabweichung von ± o,27 mVal/L, entsprechend einer prozentualen Änderung von ± 1,45%.

3.5.8. Mögliche Fehlerquellen.
Folgende Punkte können die Titration fehlerhaft beeinflussen:

1. Luftfeuchtigkeit unter 45 rel % .
2. Fehlstellung des Bürettenhahnes bei der Eichung.
3. Unvollkommene Füllung der Titrierpipette.
4. Zu kurze Wässerung der Elektrode in der Pufferlösung nach einer Messung.
5. Ungenügende Elektrodenreinigung.

3.6. Biochemische Bestimmungen.

3.6.1. Acetacetat, Pyruvat, Oxalacetat.

Die Bestimmung erfolgte nach einer Anleitung der Fa. Boehringer, Mannheim, in Anlehnung an die von Bergmeyer und Bernt (7) angegebene Methode.

Prinzip:

Acetacetat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ D-(-)-3-Hydroxybutyrat + NAD^+. Reduziertes Nikotinamid-adenin-dinukleotid überführt mittels 3-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase Acetacetat in D-(-)-3-Hydroxybutyrat. Die Abnahme der NADH-Konzentration ist proportional der Acetacetatkonzentration und dient damit als leicht bestimmbare Meßgröße. Wegen der möglichen Verunreinigung der 3-HBDH mit Laktat- oder Malat-Dehydrogenase wird das im Blut vorhandene Pyruvat und Oxalacetat durch Zugabe von LDH und MDH entfernt.

Pyruvat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ Laktat + NAD^+

Oxalacetat + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ Malat + NAD^+

Gleichzeitig kann damit auch die Konzentration von Pyruvat und Oxalacetat bestimmt werden.

Da Acetacetat in eiweißhaltigen Lösungen langsam decarboxyliert wird, war zur kurzzeitigen Aufbewahrung eine Enteiweißung erforderlich. Die enteiweißte Lösung wurde zur Konservierung eingefroren. Normalwert im Blut: o,18 - o,78 mg/1oo ml Nüchternblut.

3.6.2. 3-Hydroxybutyrat.

Die enzymatische Bestimmung von 3-Hydroxybutyrat erfolgte ebenfalls in Abwandlung der von Bergmeyer und Bernt (7) angegebenen Methode nach einer Anleitung der Fa. Boehringer, Mannheim.

Prinzip:

D-(-)-3-Hydroxybutyrat + $NAD^+ \rightleftharpoons$ Acetacetat + NADH + H^+. Nikotinamid-adenin-dinukleotid und 3-HBDH wandeln D-(-)-3-Hydroxybutyrat in Acetacetat um. Das Gleichgewicht liegt auf Seiten von 3-Hydroxybutyrat, wird aber durch NAD^+-Überschuß und alkalischem Milieu ganz auf die Seite von Acetacetat vorgeschoben. Auf Grund ihrer leicht bestimmbaren Absorption ist NADH die Meßgröße.

Auch hier wurde das Blut zur kurzzeitigen Konservierung mit eiskalter Perchlorsäure enteiweißt und eingefroren. Normalwert im Blut: o,58 - 1,71 mg/1oo ml Nüchternblut.

3.6.3. Laktat.

Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Biochemica-Test-Kombination der Fa. Boehringer, Mannheim (Nr. 15972).

Prinzip:

Laktat + $NAD^+ \rightleftharpoons$ Pyruvat + NADH + H^+

Die Bildung von NADH ist der Laktatkonzentration proportional und diente damit als Meßgröße. Die Messung erfolgte bei 366 nm gegen einen Leerwert.

$(E_{Probe} - E_{Leerwert}) \times 94,1$ = mg Laktat/1oo ml

Normalwert im Blut: 9 - 16 mg/1oo ml venösem Mischblut.

3.6.4. Harnstoff.

Zur Harnstoffbestimmung wurde ebenfalls die Testkombination der Fa. Boehringer verwendet (Nr. 15954).

Prinzip:

$$\text{Harnstoff} + 2\ H_2O \xrightleftharpoons{\text{Urease}} (NH_4)_2CO_3$$

$$NH_4 + \text{Phenol} + \text{Hypochlorit} \rightleftharpoons \text{Blauer Farbstoff.}$$

Die Intensität des blauen Farbstoffes wurde bei 546nm gegen einen Leerwert gemessen.

Berechnung:

$$\frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \times 3o = \text{mg Harnstoff/1oo ml}$$

Normalwert im Blut: 1o - 5o mg/1oo ml.

3.6.5. Blutzucker.

Der Blutzucker wurde mit der GOD-Perit-Methode (Biochemica-Test-Kombination der Fa. Boehringer, Mannheim) bestimmt (Nr. 15983). Folgende Reaktionen sind die Grundlage der Extinktionsmessung bei 436 nm gegen einen Leerwert:

$$\text{Glukose} + O_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Glukoseoxidase}} \text{Glukonsäure-}H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{o-Dianisidin} \rightleftharpoons \text{Farbstoff} + H_2O$$

Die Glukosekonzentration ist proportional der Farbstoffkonzentration

Berechnung:

$$\frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \times 1oo = \text{mg Glukose/1oo ml}$$

Normalwert im Blut: 5o - 95 mg/1oo ml.

3.6.6. Gesamtlipide.
Bei der Bestimmung der Gesamtlipide mit der Biochemica-Test-Kombination (Nr.15991, Fa. Boehringer) laufen folgende Reaktonen ab:

Durch erhitzen der Lipide mit konzentrierter Schwefelsäure bildet sich zusammen mit Phosphorsäure und Vanillin ein rosa Farbstoff, dessen Ektinktion bei 546 nm gegen einen Leerwert gemessen wird.

Berechnung:

$$\frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \times 1000 = \text{mg Gesamtlipide / 100 ml}$$

Normalwert im Blut: 400 - 1000 mg / 100 ml.

3.6.7. Glycerin.
Es kam der enzymatische Test der Fa. Boehringer zur Anwendung (Nr. 15940). Die Extinktionsmessung (366 nm) gibt die Menge de entstehenden NADH an.

Berechnung:

$$E_{366\ nm} \times 17{,}5 = \text{mg freies Glycerin}$$

Normalwert im Blut: 0,5 - 1,7 mg / 100 ml.

3.7. Statistische Auswertung.

Die Ergebnisse der einzelnen Gruppen wurden zusammengefaßt und zu jedem Zeitpunkt der Entnahmen für jede Gruppe der Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

$\bar{x}$ = Arithmetisches Mittel

x_i = Einzelwert

n = Anzahl der Werte

und die Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{(x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

s = Standardabweichung

$(x-\bar{x})^2$ = Summe der Quadrate der Abweichungen vom arithmetischen Mittel.

n = Anzahl der Meßwerte

errechnet.

Weiterhin erfolgte der Vergleich zweier Mittelwerte innerhalb der Gruppen mit dem Student-t-Test für abhängige Stichproben zu folgenden Zeitpunkten:

1. Postoperativ mit praeoperativ.
2. Postoperativ mit der 3., 6., 9., 12. und 18. Stunde p.o.
3. 2. und 6. Stunde p.o., also Beginn und Ende der spezifischen Infusion.

Ebenfalls wurden die Gruppen untereinander mit dem Student-t-Test für unabhängige Stichproben zu folgen-

den Zeitpunkten miteinander verglichen.

Praeoperativ, postoperativ, zur 2., 6., 9., 12. und 18. Stunde p.o.

Zwei Reihen wurden als signifikant unterschiedlich bezeichnet, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $p < 0{,}05$ war.

Die Berechnungen wurden in der zentralen Rechenanlage der Philipps-Universität Marburg/Lahn durchgeführt. An dieser Stelle sei darum Herrn Zöfel von der zentralen Rechenanlage für die Durchführung der Berechnungen ein herzlicher Dank gesagt. Desgleichen bedanke ich mich herzlich bei Herrn Dipl.-Phys. M. Tücke vom Institut für Medizinisch-biologische Statistik und Dokumentation Marburg/Lahn für die Kontrolle dieses Abschnittes über Statistische Auswertung.

4. Ergebnisse.

4.1. Blutgasanalysen

Bei der Berechnung und Auswertung von pH, Standard-Bicarbonat, pCO_2, Base-Excess und Titration werden die Differenzen vom postoperativen Wert angegeben.

4.1.1. pH

Für die pH-Werte ergaben sich im gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Allen Gruppen gemeinsam war der Abfall des pH von praeoperativ nach postoperativ (Gruppe I: $p<0,0005$; Gruppe II: $p<o,o25$; Gruppe III: $p<o,oo5$) in den azidotischen Bereich, entsprechend einem mittleren Realabfall von pH 7,36 auf 7,3o.

In Gruppe I stieg der pH bis zur 5. Stunde p.o. an ($p_{6.\ Std.}<o,oo5$), fiel dann wieder ab, wobei eine signifikante Erhöhung zum postoperativen Wert bestehen blieb ($p_{9\ Std.}<o,o1$) und erhöhte sich erst wieder nach der 12. Stunde auf annähernd den praeoperativen Wert.

In der II. Gruppe erreichte der pH ein Maximum in der ersten Stunde. Nach Ende der Glukoseinfusion (unter der Infusion $p<o,o5$), verlief er konstant und erreichte erst nach 12 Stunden wieder höhere Werte ($p_{12.Std.}<o,oo05$; $p_{18.Std.}<o,oo05$).

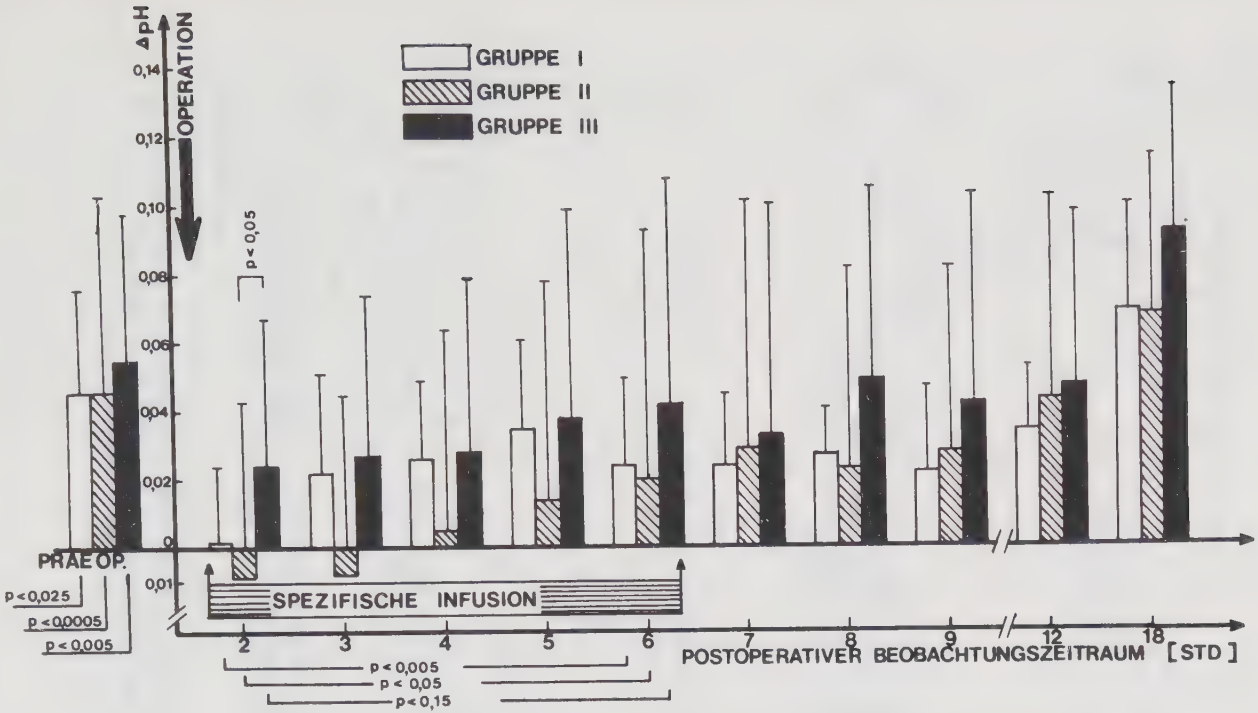

Abb. 7: Prae- und postoperativer Verlauf der pH-Wertdifferenzen bei unterschiedlicher Infusionstherapie. Gruppe I: Physiologische Kochsalzlösung, Gruppe II: 5%ige Glukoselösung, Gruppe III: Fettemulsion.

In der dritten Gruppe kam es nach einem signifikanten Anstieg in den ersten beiden Stunden p.o. ($p < 0,05$) zu einem stetigen Ansteigen bis zur 18. Stunde ($p_{6.\ Std.} < 0,05$; $p_{9.Std.} < 0,025$; $p_{12.\ Std.} < 0,005$; $p_{18.\ Std.} < 0,0005$).

Während sich sowohl unter der Kochsalzinfusion als auch unter der Glukoseinfusion ein signifikanter Anstieg des pH-Wertes unter der spezifischen Infusion ergab, konnte dies unter der Fettinfusion nicht festgestellt werden. Auffällig war, daß die Werte in allen drei Gruppen von der 7. bis 12. Stunde sich nicht veränderten, wobei wahrscheinlich ein Zusammenhang mit der Nachtzeit besteht.

4.1.2. Standard - Bicarbonat.

In allen Gruppen fand sich ein statistisch signifikanter Abfall von prae- nach postoperativ ($p_I < 0,05$; $p_{II} < 0,05$; $p_{III} < 0,0005$), entsprechend einem mittleren Realabfall von 24,5 mVal/L auf 20,3 mVal/L.

In der Gruppe I erreichte das Standard-Bicarbonat nach 5 Std. p.o. parallel zum pH-Wert ein Maximum, fiel dann wieder ab, und war auch nach der 18. Std. p.o. noch nicht wieder auf dem praeoperativen Ausgangswert. Während zur 6. Std. p.o. noch ein signifikanter Anstieg nachweisbar war ($p < 0,05$), war das von der 9. bis 18. Std. nicht mehr der Fall. Unter der Infusion ergab sich kein statistisch signifikanter Anstieg.

Anders war es bei Gruppe II. Hier kam es zu einem nicht signifikanten kurzzeitigen Absinken. Eine echte Erholung auf den praeoperativen Wert erfolgte aber erst

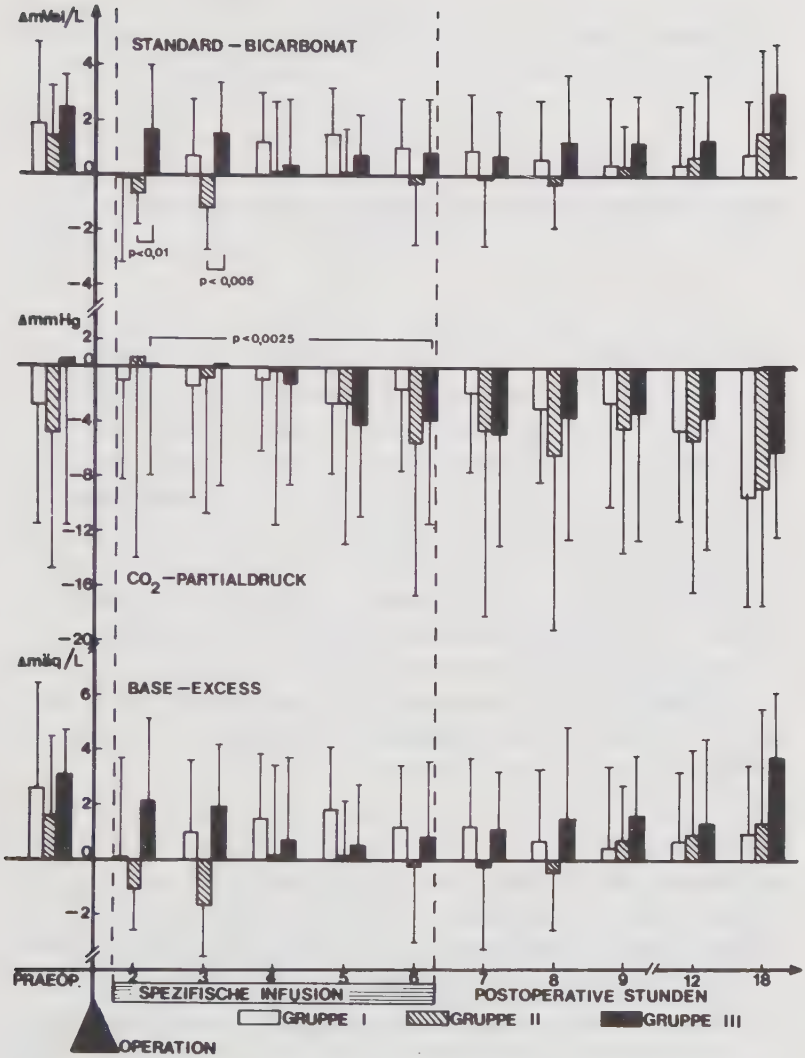

Abb. 8: Prae- und postoperative Werte von Standard-Bikarbonat, pCO_2 und Base-Excess, bei Kochsalz-, Glukose- und Fettinfusion. Zeichenerklärung wie Abb. 7.

nach der 12. Stunde ($p_{12.\ Std.} < 0{,}025$; $p_{18.\ Std} < 0{,}0005$). Während der Glukoseinfusion stieg das Standard-Bicarbonat signifikant an ($p < 0{,}05$).

In der III. Gruppe kam es während der Fettinfusion zu einem nicht statistisch signifikanten Abfall. Dieser Abfall wurde aber schon bald ausgeglichen ($p_{9.\ Std.} < 0{,}025$; $p_{12.\ Std.} < 0{,}05$; $p_{18.\ Std} < 0{,}0005$).

4.1.3. CO_2 - Partialdruck.

Das Verhalten des pCO_2 war in allen Gruppen recht einheitlich. Der Anstieg von prae- nach postoperativ war statistisch nicht zu sichern. Im postoperativen Verlauf kam es in allen Gruppen zu einem langsamen Abfall des pCO_2. Während in Gruppe I die erste Signifikanz zum postoperativen Wert zur 12. Stunde p.o. zu verzeichnen war ($p < 0{,}025$), war dies in Gruppe II erst zur 18. Stunde p.o. der Fall ($p < 0{,}005$). Lediglich in Gruppe III kam es während der Fettinfusion zu einem statistisch nachweisbaren Abfall ($p_{2.-6.\ Std.} < 0{,}0025$). Nach Infusionsende stieg der pCO_2 wieder an und war erst nach der 18. Stunde p.o. signifikant abgefallen ($p_{18.\ Std.} < 0{,}0025$).

4.1.4. Base-Excess.

Außer dem Abfall des Base-Excess nach der Operation (I: $p < 0{,}05$; II: $p < 0{,}10$; III: $p < 0{,}0005$) kam es im postoperativen Verlauf zu keinen wesentlichen Änderungen in den Gruppen I und II. Die praeoperativen Werte wurden auch nach 18 Stunden p.o. nicht erreicht.

In der dritten Gruppe dagegen fand man in den ersten beiden postoperativen Stunden zunächst einen Anstieg

($p_{2.\ Std.} < 0{,}025$). Während der Fettinfusion war ein statistisch nicht zu sichernder Abfall zu verzeichnen ($p < 0{,}15$). Postinfusionem kam es schnell zu einer Normalisierungstendenz. Nach 18 Stunden p.o. war der praeoperative Ausgangswert erreicht ($p_{9.\ Std.} < 0{,}025$; $p_{18.\ Std.} < 0{,}0005$). Der Mittelwert von Gruppe III war zur 18. Stunde p.o. signifikant niedriger als der von Gruppe I. (Siehe Abb. 8)

4.1.5. Pufferkapazität.

Bei der Pufferkapazität sah man in allen drei Gruppen einen signifikanten Abfall durch die Operation (I: $p < 0{,}0005$; II: $p < 0{,}0005$; III: $p < 0{,}0005$), entsprechend einem Abfall des Absolutwertes von 14,34 auf 12,06 mVal/L.

In Gruppe I zeigte sich ein langsamer stetiger Anstieg, der bis zur 18. Std. p.o. anhielt ($p_{6.\ Std.} < 0{,}05$; $p_{9.\ Std.} < 0{,}0025$; $p_{12.\ Std.} < 0{,}0025$; $p_{18.Std.} < 0{,}0005$). Auch zur 2. Std. p.o. war schon eine Signifikanz zu verzeichnen ($p < 0{,}05$). Zwischen der 2. bis 6. Stunde p.o. war kein signifikanter Anstieg zu finden.

Bei der II. Gruppe kam es in den ersten beiden postoperativen Stunden noch zu einem weiteren Abfall mit signifikanten Unterschieden zu Gruppe I ($p < 0{,}01$) und Gruppe III ($p < 0{,}05$) in dieser Phase. Unter der Glukoseinfusion fand sich aber ein rascher Anstieg ($p < 0{,}0025$), der auch postinfusionem anhielt. Während der Fettinfusion war ebenfalls ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen ($p < 0{,}025$). Die Pufferkapazität erholte sich in der III. Gruppe insgesamt etwas langsamer, was sich zur 18. Stunde auch in dem signifikant niedrigeren

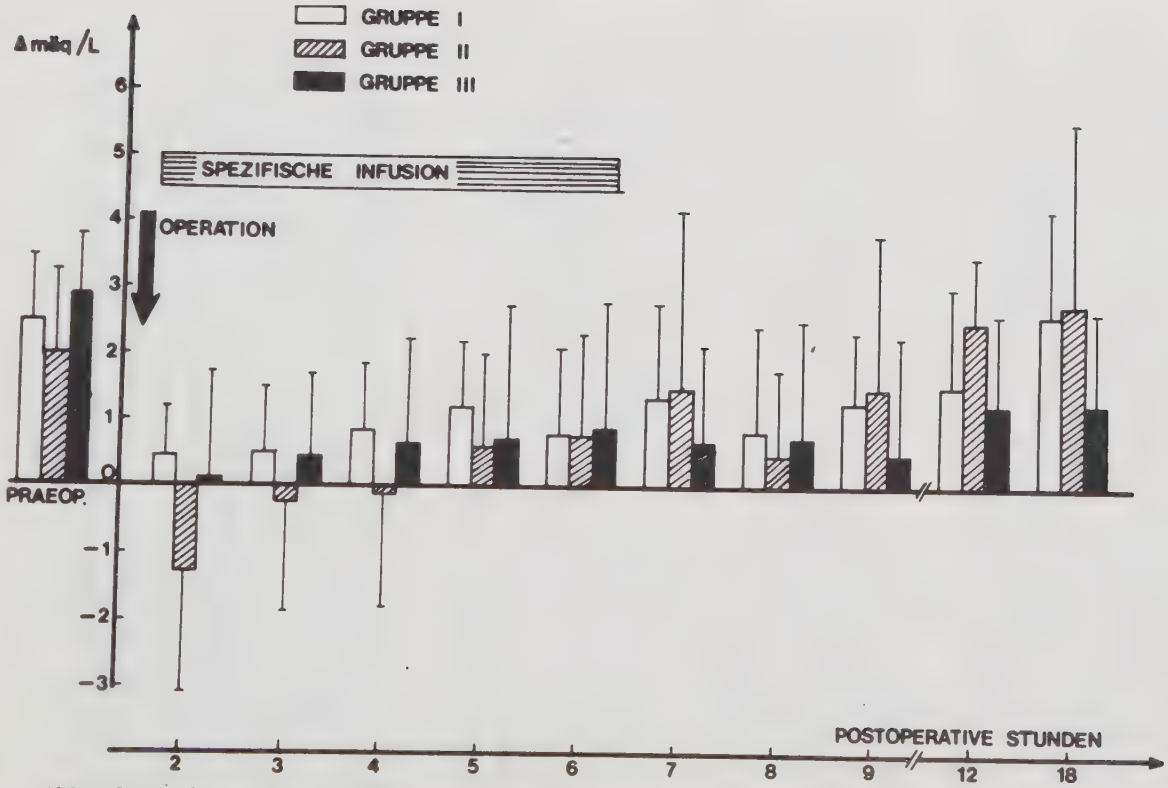

Abb. 9: Änderung der Pufferkapazität bei unterschiedlicher Infusionstherapie mit Kochsalz- (I), Glukose- (II) und Fettinfusion (III).

Mittelwert zur Gruppe I zeigte ($p < 0{,}025$). Der Anstieg innerhalb der Gruppe ließ sich an den signifikanten Erhöhungen zur 12. und 18. Stunde p.o. darstellen ($p_{12.\ Std.} < 0{,}01$; $p_{18.\ Std.} < 0{,}005$).

4.2. Ketonkörper.

Bei der Auswertung der folgenden biochemischen Bestimmungen wurden die postoperativen Werte mit 100% gleichgesetzt und die darauffolgenden Werte als prozentuale Änderung angegeben.

4.2.1. Acetacetat.

Im Verlauf der Acetatkonzentration der Gruppe I kam es nach dem operationsbedingten Abfall ($p < 0{,}025$) zu einem raschen Anstieg auf 154 % ($p_{2.\ Std.} < 0{,}0025$) bis zur 4. Stunde p.o., und dann zu einem langsamen Absinken bis zur 18. Stunde hin, zu welchem Zeitpunkt die Acetacetatkonzentration auf fast die Hälfte des postoperativen Wertes abgefallen war ($p < 0{,}005$). Von der 2. bis zur 6. Stunde p.o. fand sich trotz der Konzentrationsabnahme ab der 4. Stunde p.o. noch ein signifikanter Anstieg ($p < 0{,}05$) des Acetacetatspiegels. Auch in der zweiten Gruppe kam es in den ersten beiden postoperativen Stunden zu einem Anstieg auf 209 % ($p < 0{,}05$). Mit Beginn der Glukoseinfusion sank der Spiegel aber schnell ab ($p < 0{,}0125$), stieg jedoch nach Infusionsende wieder deutlich an ($p_{12.\ Std.} < 0{,}05$). Bis zur zweiten postoperativen Stunde entsprechen die Acetacetatkonzentration der Gruppe III denen der beiden anderen Vergleichsgruppen, nimmt aber mit Beginn der Fettinfusion einen völlig anderen Verlauf. Es kommt zu einem rapiden Ansteigen unter der Infusion ($p < 0{,}01$).

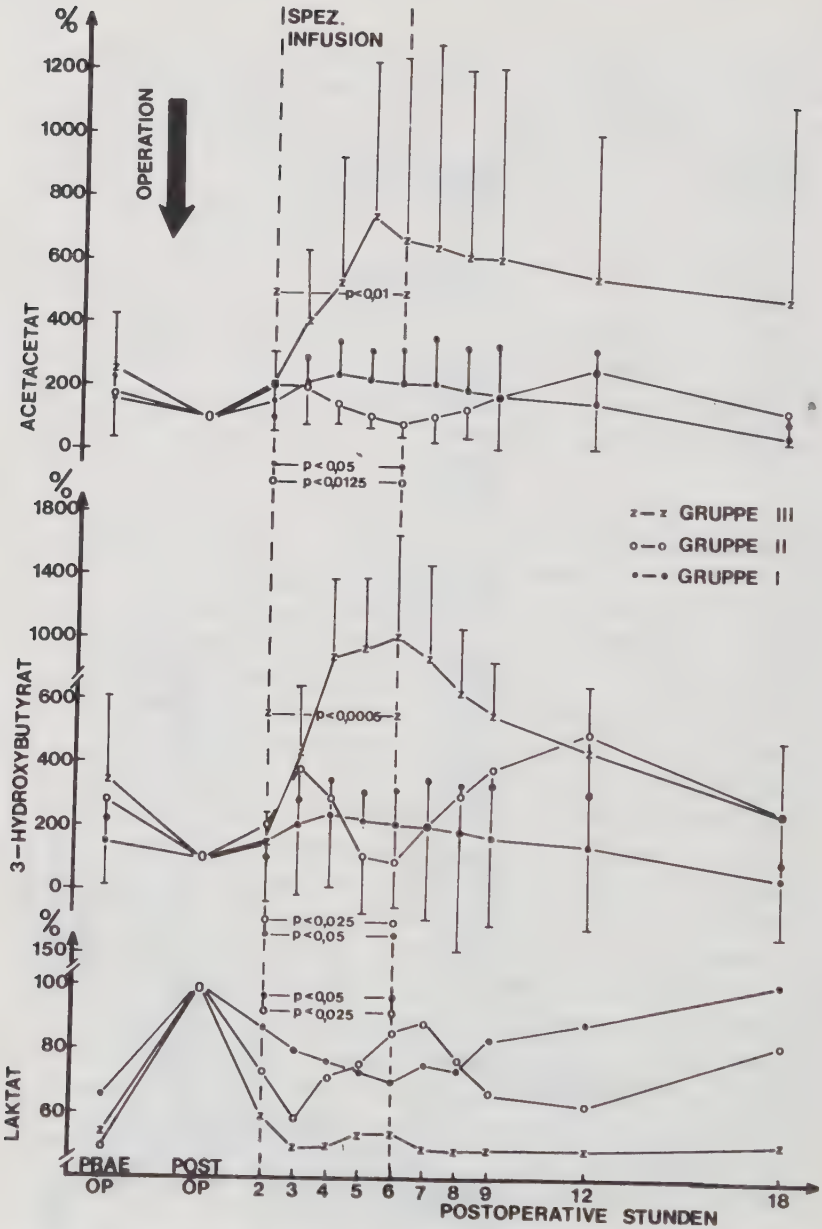

Abb. 1o: Prozentuale Änderung von Acetacetat, 3-Hydroxybutyrat und Laktat bei unterschiedlicher Infusionstherapie über einen 18-stündigen Beobachtungszeitraum. Gruppeneinteilung wie vorige Abbildungen.

Der Anstieg war gegenüber der Gruppe II signifikant höher ($p_{6.\ Std.} < 0{,}005$; $p_{9.\ Std.} < 0{,}0125$; $p_{18.\ Std.} < 0{,}05$). Die gleichen Unterschiede fanden sich auch zur Gruppe I, hier allerdings auch schon für den 2-Stunden-Wert, ($p_{2.\ Std.} < 0{,}01$; $p_{6.Std.} < 0{,}0125$; $p_{9.\ Std.} < 0{,}0125$; $p_{12.\ Std.} < 0{,}01$; $p_{18.Std.} < 0{,}025$). Nach der Fettinfusion sank die Konzentration nur langsam ab und lag auch nach 18 Stunden viermal höher als der Ausgangswert.

4.2.2. 3-Hydroxybutyrat.

Fast den gleichen Verlauf wie die Acetacetatkonzentration zeigte die 3-Hydroxybutyratkonzentration. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen waren noch deutlicher. So kam es in Gruppe III zu einem Anstieg auf über das 1o-fache des Ausgangswertes ($p < 0{,}0005$) und zu einem stärkeren Abfall nach Infusionsende. Deutlicher war auch der Anstieg nach dem Infusionsende in Gruppe II von der 6. bis 12. Stunde p.o. von 9o % auf 5oo % ($p_{9.\ Std.} < 0{,}05$) des direkt postoperativen Wertes.

4.2.3. Laktat.

Bei Betrachtung der Laktatkonzentration fand man in allen drei Versuchsgruppen einen signifikanten Anstieg von prae- nach postoperativ (I: $p < 0{,}0005$; II: $p < 0{,}0005$; III: $p < 0{,}0005$). Ebenfalls kam es in allen Gruppen in den beiden ersten postoperativen Stunden zu einem Abfall des Laktatspiegels (I: $p < 0{,}1o$; II: $p < 0{,}0005$; III: $p < 0{,}0005$). Während bei Gabe von physiologischer Kochsalzlösung ein Minimum in der 6. Stunde p.o. ($p < 0{,}005$) durchlaufen wurde, und es anschließend wieder zu einem Ansteigen kam und nach 18 Stunden der postoperative Wert sogar überschritten wurde, fiel unter der Glukoseinfusion eine Erhöhung der Laktatkonzentration auf ($p < 0{,}025$), die aber nach

Infusionsende wieder absank. In der Gruppe III kam es zu einem Abfall. Die Laktatkonzentration blieb über den ganzen weiteren Beobachtungszeitraum in Höhe der praeoperativen Konzentration.

4.2.4. Pyruvat.

Im postoperativen Verlauf aller drei Versuchsgruppen kommt es zu keinen eindeutigen Veränderungen mit starken Schwankungen der Werte. Die Ergebnisse werden tabellarisch aufgeführt.

Zeit	I		II		III	
	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s
Praeop.	222,96	29o,26	114,47	36,34	166,93	94,oo
postop.	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo
2.Std.p.o.	224,25	372,34	135,76	9o,62	9o,53	47,9o
3.Std.p.o.	2oo,81	223,o4	71,16	3o,4o	146,12	263,25
4.Std.p.o.	164,96	195,96	98,78	43,96	78,41	5o,41
5.Std.p.o.	159,24	197,92	88,2o	64,36	155,57	273,44
6.Std.p.o.	156,87	152,21	142,67	138,69	138,51	22o,61
7.Std.p.o.	121,77	14o,67	133,57	119,17	64,63	76,9o
8.Std.p.o.	157,23	218,57	89,43	78,68	117,21	147,48
9.Std.p.o.	14o,56	1o8,7o	121,61	189,22	171,95	211,42
12.Std.p.o.	133,63	165,92	128,87	2o5,7o	62,4o	41,89
18.Std.p.o.	161,65	176,14	83,85	45,84	125,38	172,88

Tabelle 4: Pyruvatkonzentrationen im postoperativen Beobachtungszeitraum bei unterschiedlicher Infusionstherapie. I = Kochsalzinfusion, II = Glukoseinfusion, III = Fettinfusion, $\bar{x}$ = Mittelwert der prozentualen Änderung vom direkt postoperativen Wert, s=Standardabweichung.

4.3. Weitere Bestimmungsgrößen.

Auch bei den folgenden Bestimmungen wurden die postoperativen Werte mit 1oo % gleichgesetzt und die weiteren als prozentuale Änderung von diesen angegeben:

4.3.1. Blutzucker.
Die Ergebnisse der Blutzuckerbestimmung sind in Tabelle 5 aufgeführt. Es fand sich in allen Gruppen ein durch die Infusionen unter der Operation bedingter Anstieg des Blutzuckers von prae- nach postoperativ (I: $p < o,ooo5$; II: $p < o,ooo5$; III: $p < o,ooo5$). In Gruppe II kam es zu dem erwarteten Anstieg. Sogar 3 Stunden postinfusionem war noch eine signifikante Erhöhung nachzuweisen ($p_{9.\ Std.} < o,o5$). Unter der Kochsalzinfusion kam es zwar zu einem leichten Ansteigen der Blutzuckerkonzentration, jedoch ließ sich zu keinem Zeitpunkt eine statistische Signifikanz nachweisen. In der dritten Gruppe sah man einen leichten, aber signifikanten Anstieg von postoperativ bis zum Ende der Fettinfusion ($p < o,o5$), aber nicht mehr von der 2. bis 6. postoperativen Stunde, also unter der Fettinfusion. Postinfusionem sinkt die Blutzuckerkonzentration unter den postoperativen Wert ab ($p_{9.\ Std.} < o,o25$; $p_{18.\ Std.} < o,o25$).

Zeit	I		II		III	
	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s
Praeop.	63,04	1o,1o	73,87	12,o1	68,2o	14,54
Postop.	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo
2.Std.p.o.	1o6,82	2o,86	118,3o	26,o9	97,16	17,27
3.Std.p.o.	1o7,62	22,35	134,61	23,36	93,9o	8,61
4.Std.p.o.	11o,91	19,96	157,61	41,36	98,79	9,13
5.Std.p.o.	1o7,o1	19,o4	159,23	36,57	1o2,69	7,91
6.Std.p.o.	11o,18	2o,65	166,52	4o,21	1o5,o4	8,57
7.Std.p.o.	112,84	2o,1o	141,64	38,52	1oo,61	1o,91
8.Std.p.o.	115,o1	21,49	128,7o	34,7o	96,91	13,13
9.Std.p.o.	11o,2o	2o,46	12o,94	3o,88	92,44	1o,55
12.Std.p.o.	1o4,43	18,32	116,17	43,57	92,98	13,32
18.Std.p.o.	99,43	2o,o2	1o9,8o	3o,28	87,58	18,36

Tabelle 5: Blutzuckerkonzentrationen im postoperativen Beobachtungszeitraum bei Kochsalz- (I), Glukose- (II) und Fettinfusion (III) in prozentualer Abweichung vom direkt postoperativen Wert.

4.3.2. Harnstoff.

Die Ergebnisse der Harnstoffbestimmungen werden in Tabelle 6 dargestellt.

Während es in Gruppe I von der 2. bis 6. postoperativen Stunde zu einem Abfall der Harnstoffkonzentration kam ($p < o,o5$), ließ sich dieses unter der Glukoseinfusion nur von direkt postoperativ zur 6. und 12. Stunde nachweisen ($p_{6.Std.} < o,oo25$; $p_{12.\ Std.} < o,o5$). Jedoch war der Abfall in Gruppe II stärker, so daß zur 12. und 18. Stunde postoperativ eine signifikante Differenz zur

Gruppe I besteht ($p_{12.\ Std.} < 0{,}05$; $p_{18.\ Std.} < 0{,}05$). Zu einer vermehrten Harnstoffbildung kam es unter der Fettinfusion in Gruppe III., was sich an einer Erhöhung des Harnstoffspiegels zeigte, was sich aber nur zum direkt postoperativen Wert statistisch sichern ließ ($p < 0{,}01$), aber nicht mehr von Beginn der Fettinfusion an. Post infusionem kam es zum rückläufigen Vorgang.

Zeit	I		II		III	
	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s	$\bar{x}$ %	± s
Praeop.	106,57	26,90	98,50	10,87	111,22	18,58
Postop.	100,00	0,00	100,00	0,00	100,00	0,00
2.Std.p.o.	108,80	24,20	97,54	19,33	102,60	11,18
3.Std.p.o.	112,93	28,85	94,43	10,37	113,07	16,36
4.Std.p.o.	94,41	12,66	94,50	10,75	111,39	12,21
5.Std.p.o.	100,21	27,79	88,59	13,84	115,43	22,62
6.Std.p.o.	98,01	21,62	86,70	12,82	116,38	20,38
7.Std.p.o.	102,96	22,22	84,17	22,05	105,33	16,89
8.Std.p.o.	98,08	31,13	79,60	22,95	98,68	13,81
9.Std.p.o.	97,79	31,87	85,58	24,14	101,69	16,41
12.Std.p.o.	105,00	27,49	82,08	27,34	101,17	18,66
18.Std.p.o.	109,45	36,74	80,01	36,86	96,15	11,61

Tabelle 6: Prozentuale Abweichungen der Harnstoffkonzentrationen vom direkt postoperativen Wert im postoperativen Beobachtungszeitraum, bei Kochsalz (I), Glukose- (II) und Fettinfusion (III).

4.3.3. Gesamtlipide.

Der Verlauf der Gesamtlipidkonzentrationen in Gruppe I und II werden tabellarisch dargestellt.

Zeit	I		II	
	$\bar{x}$	± s	$\bar{x}$	± s
Praeop.	118,98	25,31	112,9o	12,14
Postop.	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo
2. Std. p.o.	1o5,5o	2o,8o	97,96	1o,24
3. Std. p.o.	1o6,66	11,97	1o7,33	9,38
4. Std. p.o.	95,69	23,o6	1o2,42	11,97
5. Std. p.o.	1o4,56	28,98	99,61	8,89
6. Std. p.o.	99,o7	36,9o	95,9o	11,o7
7. Std. p.o.	96,29	34,o4	97,69	12,2o
8. Std. p.o.	91,91	36,22	98,7o	1o,42
9. Std. p.o.	95,2o	32,17	94,63	11,68
12.Std. p.o.	96,84	28,87	88,83	11,24
18.Std. p.o.	1o2,34	25,64	86,83	12,o8

Tabelle 7: Prozentuale Änderung der Gesamtlipidkonzentration im postoperativen Beobachtungszeitraum bei unterschiedlicher Infusionstherapie. Zeichenerläuterung siehe Tab. 4.

Während sich in Guppe I außer dem Abfall von prae- nach postoperativ ($p < o,o1$) keine signifikanten Änderungen ergaben, fand man in Gruppe II neben der ebenfalls operationsbedingten Erniedrigung der Gesamtlipide ($p < o,o1$) einen langsamen Abfall über den gesamten Beobachtungszeitraum ($p_{12.\ Std.} < o,oo5$; $p_{18.\ Std.} < o,oo25$).

Die Ergebnisse der Gruppe III werden in Abb. 11 graphisch dargestellt, wobei aber nicht die prozentualen Abweichungen vom direkt postoperativen Wert angegeben, sondern die Absolutwerte, also mg/1oo ml. Es kam zu dem erwarteten Anstieg der Gesamtlipide unter der Fettinfusion ($p < 0,0005$). Aber bereits drei Stunden nach dem Infusionsende war der Ausgangswert wieder erreicht.

4.3.4. Freies Glycerin.

Einen Abfall des freien Glycerins über die ganze Kontrollzeit hinweg fand man in Gruppe I ($p_{2.\ Std.} < 0,05$; $p_{9.\ Std.} < 0,0005$; $p_{18.\ Std.} < 0,0005$).

Zeit	I		II	
	$\bar{x}$	± s	$\bar{x}$	± s
Praeop.	84,24	29,12	88,36	34,36
Postop.	1oo,oo	o,oo	1oo,oo	o,oo
2. Std. p.o.	83,o4	3o,58	13o,47	41,51
3. Std. p.o.	83,37	5o,15	88,oo	43,4o
4. Std. p.o.	78,77	41,o5	1oo,82	46,61
5. Std. p.o.	74,7o	32,4o	1o5,65	54,95
6. Std. p.o.	65,73	32,19	1o5,15	6o,77
7. Std. p.o.	64,34	33,79	8o,11	48,43
8. Std. p.o.	57,1o	19,17	73,11	47,39
9. Std. p.o.	61,54	2o,89	97,5o	49,17
12. Std. p.o.	51,19	2o,89	81,24	51,29
18. Std. p.o.	66,o5	24,86	1o7,67	46,o6

Tabelle 8: Prozentuale Änderung des freien Glycerins vom direkt postoperativen Wert unter Kochsalz- und Glukoseinfusion. Zeichenerläuterung siehe Tab. 4.

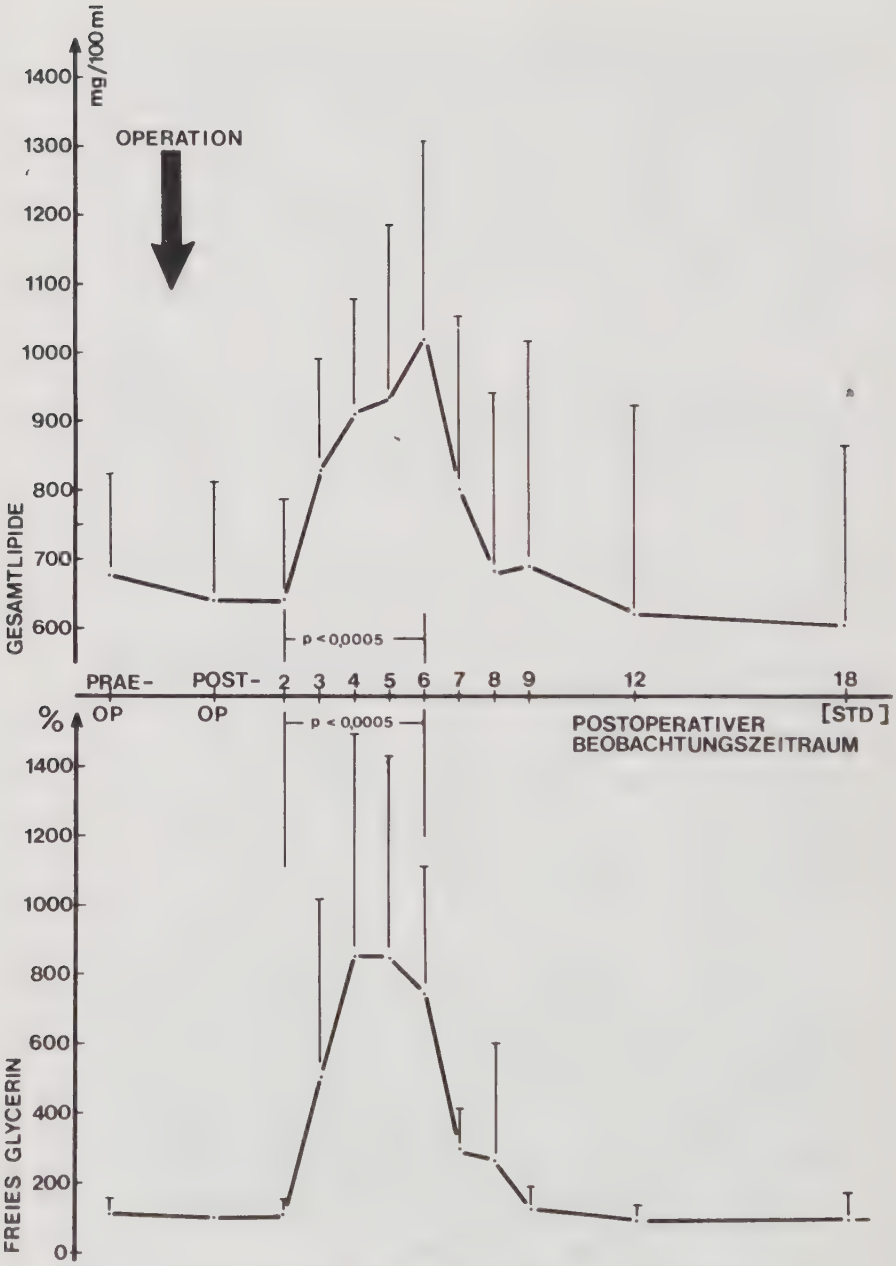

Abb. 11: Verhalten der Gesamtlipide und des freien Glycerins unter Gabe von Fettinfusion.

Unter der Glukoseinfusion war keine eindeutige Änderungstendenz zu erkennen.

Die Ergebnisse der Gruppe III sind in Abb. 11 dargestellt, ebenfalls in der prozentualen Abweichung vom postoperativen Wert. Unter der Infusion zeigte sich ein deutlicher Anstieg (p o,ooo5). Auch hier war wie bei den Gesamtlipiden der Ausgangswert nach 3 Stunden wieder erreicht.

4.4. Nebenwirkungen.

In den von uns durchgeführten zehn Untersuchungen mit Intralipid^{R} konnten wir trotz der leichten Überdosierung und isolierten Gabe der Fettemulsion lediglich in zwei Fällen einen leichten Pulsanstieg feststellen. Weitere Nebenwirkungen durch die Fettemulsion wurden nicht beobachtet. Das bei drei Patientinnen aufgetretene Erbrechen konnte nicht in einen sicheren Zusammenhang mit der Fettinfusion gebracht werden, da es auch bei Patientinnen der beiden Vergleichsgruppen aufgetreten ist. Der ursächliche Faktor dürfte in der Narkose liegen.

Bei einigen Patienten, die eine Fettinfusion bekamen, hatten wir das Gefühl, daß die Patientinnen aufgeweckter waren, als die Probanden der anderen beiden Gruppen.

5. Diskussion.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, festzustellen, welche Stoffwechselmetaboliten bei der parenteralen Gabe von Fettemulsionen in der frühen postoperativen Phase vermehrt entstehen und damit negative oder positive Wirkungen auf den Gesamtorganismus haben können. Diese Fragestellung rückt immer weiter in den Vordergrund der postoperativen Therapie, weil die Bestrebungen dahintendieren, den traumatischen Katabolismus so gering wie möglich zu halten, um damit die Erholungsphase durch eine günstige Ausgangslage des Organismus zu verkürzen.

Eine Reduzierung oder sogar eine Aufhebung des Katabolismus läßt sich erreichen durch eine ausreichende Kalorienzufuhr. Dabei werden bessere Ergebnisse erzielt, wenn nicht nur Kalorien zugeführt werden, sondern auch gleichzeitig entsprechende Bausteine, also Aminosäuren. Ob damit eine positive Stickstoffbilanz, die als Maßstab für den Katabolismus angesehen werden kann, erreicht wird, darüber bestehen noch unterschiedliche Meinungen (2, 12, 21, 22, 24, 29, 3o, 49, 53, 62, 8o).

Um entsprechende Kalorienmengen ohne zu große Flüssigkeitsvolumina, und damit einer erhöhten Gefahr der Kreislaufüberlastung, verabreichen zu können, muß auf die Fettemulsion als Hauptkalorienträger zurückgegriffen werden. Die Anwendung von Alkohol als Energiequelle ist nur in begrenztem Maße möglich. Da die Fettemulsionen aber immer noch geringgradig mit Nebenwirkungen belastet sind, und außerdem posttraumatisch

eine labile Stoffwechsellage mit der Tendenz zur metabolischen Azidose vorliegt, stellt sich die Frage, ob mit der Fettinfusion der Stoffwechsel nicht in einen kritischen oder sogar gefährlichen Bereich transponiert werden kann. Die Antwort ist aus den Ergebnissen zu ersehen. Unter der Fettinfusion war kein Abfall des pH zu verzeichnen.

Wie sich aus der Aufgabenstellung ergibt, kommt es nicht darauf an, eine geeignete Kombination zur parenteralen Ernährung zu finden, sondern auf die spezifischen Wirkungen der Einzelbestandteile und davon vorwiegend auf die Fettsäuren. Von daher ist zu verstehen, daß die Fettsäuren isoliert verabreicht wurden, auch wenn dieses als unphysiologisch anzusehen ist (8o). Das gleiche gilt auch für die Gabe von physiologischer Kochsalzlösung, bei welcher die Gefahr in einem Überangebot von Chloridionen zu sehen ist und damit die Entstehung einer hyperchloräimischen Azidose möglich wird (12, 53, 64).

Anders liegen die Verhältnisse bei der in Gruppe II gegebenen Glukose. Hier kam es nur darauf an, daß Kalorien in Form von Kohlenhydraten gegeben wurden, ohne Rücksicht darauf, welcher Zucker dabei postoperativ besser verwertet oder sogar komplikationsloser angewendet werden kann (2o). Zur Diskussion steht dabei vorwiegend die Fruktose, wobei diese den Nachteil hat, daß sie zunächst überwiegend in der Muskulatur und Haut gespeichert wird und nach Beendigung der Infusion wieder frei wird, kenntlich an der auftretenden arteriovenösen Differenz (71, 75), so daß es zu verfälschten Ergebnissen kommen würde. Ein wichtiger Faktor gegen die Fruktose ist auch die

Tatsache, daß gerade aus ihr verstärkt Laktat gebildet wird, denn 3o % der Fruktose wird in der Leber umgesetzt, während die Metabolisierung der Glukose vorwiegend in der Peripherie erfolgt, wo auch die weit geringeren Mengen Laktat entstehen dürften (2o). Bei Gabe von Glukose ist auch die postoperativ verminderte Glukosetoleranz durch vermehrte Glukocorticoidausschüttung zu bedenken (6).

Mehr als die alleinige Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration ist die Bestimmung der Pufferkapazität von entscheidender Bedeutung für die Belastung der Alkalireserve im Blut, und damit für eventuelle Änderungen der aktuellen Reaktion. Dazu ist es nicht unbedingt erforderlich, die gesamte Pufferkapazität des Blutes zu erfassen, sondern es genügt, wenn man die Bestimmung bis zu einem fixierten Wert, in diesem Fall pH 7,oo, durchführt. Damit erhält man vergleichbare Relativwerte und eine Aussage über die Änderung der Pufferkapazität.

Bisher erstreckten sich solche Untersuchungen auf Bestimmungen mit Serum oder Infusionslösungen (4, 45). Sie wurden außerdem alle manuell ausgeführt. Auch erfolgte die Titration in alkalischer Richtung mit NaOH auf den pH-Wert von 7,4o, und nicht wie im vorliegenden Fall zum Neutralisationspunkt pH 7,oo.

Bei der Titration muß auf die Verteilung der Puffersystem auf den intra- oder extrazellulären Raum geachtet werden.

Vollblut 100 %	Zellen:	79 %	
	Plasma:	21 %	
		Proteinpuffer	13,6 %
		Bicarbonatpuffer	6,1 %
		Phosphatpuffer	1,5 %

Verteilung der Puffersysteme des Blutes auf den Intra- und Extrazellulärraum (aus Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen (10).

Fast 80 % der Puffersysteme des Blutes sind intrazellulär gelegen. Während mit der Astrup-Methode nur die extrazellulären Systeme erfaßt werden, erfaßt die Bestimmung der Pufferkapazität in der hier angegebenen Weise auch die intrazellulären Systeme, weil es erstens durch das mechanische Rühren und zweitens durch die Zugabe von Essigsäure zu einer totalen Hämolyse kommt und damit zur Freisetzung aller Puffersysteme des Blutes.

Für die an gesunden Probanden durchgeführten Bestimmungen wurden Werte von 15,18 $\pm$ 1,42 mäq/L gemessen.

Als dem Fettstoffwechsel zugehörige Parameter sind die Gesamtlipide und das freie Glycerin, sowie die aus dem Fettstoffwechsel hervorgehenden Metabolite Acetacetat und 3-Hydroxybutyrat bestimmt worden.

Eine temporäre Lipämie kommt nach jeder Fettinfusion vor. Die Ausprägung ist dabei von der Infusionsgeschwindigkeit abhängig. Da die Fettverwertung bei intravenöser Zufuhr nur bis zu einer Menge von 6 - 9 g Fett/Std. Schritt halten kann, muß es bei

allen Infusionen, bei denen pro Zeiteinheit mehr Fett zugeführt wird, zu einer Lipämie kommen. Eine solche tritt aber auch dann auf, wenn die Eliminationskapazität nicht überschritten wird, weil durch das Prinzip der Eliminierung, die der der Chylomikronen entspricht, die maximale Eliminationskapazität erst bei einer kritischen Konzentration erreicht wird, während unter dieser kritischen Konzentration die Elimination exponentiell verläuft (79), d.h. den Massenwirkungsgesetzen folgend, kommt es mit steigernder Fettkonzentration im Plasma auch zu einer gesteigerten Eliminationsrate (71). Dabei besteht eine Abhängigkeit der maximalen Eliminationsrate vom Ernährungszustand (25, 26). Gleichzeitig verhindert ein Hemm-Mechanismus, daß das Blut mit freien Fettsäuren überschwemmt wird. Dieser auf Grenzflächenaktivität beruhende Effekt (71) führt zu einer Verlangsamung des Klärungsprozesses.

Bei der Infusionslipämie steigen die einzelnen Faktoren der Lipidfraktion in verschiedenem Ausmaß an. Die Gesamtlipide des Serums können das mehrfache des Ausgangswertes erreichen, vorwiegend auf Kosten der Triglyceride. Die alpha- und beta-Lipoproteide steigen an (29, 51). Weniger einheitlich sind die Reaktionen des Serumcholesterinspiegels. Während einzelne Autoren über einen Abfall berichten (9, 11), stellten andere einen unveränderten Cholesterinspiegel fest (29,48,83). Die Phosphatide dagegen steigen in Abhängigkeit von dem in der Emulsion enthaltenen Anteil (29). Die Lipämie ist nur von kurzer Dauer. Schon nach zwei Stunden sind die Ausgangswerte wieder erreicht.

Um über die Metabolisierung des zugeführten Fettes genauere Angaben zu erhalten, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Die Zunahme der Ketonkörperkonzentration spricht für eine akute Utilisation. Sie läßt aber keine Aussage über die Größenordnung der Fettmetabolisierung zu, da die Konzentration der Ketonkörper im Blut von ihrer Bildung und gleichzeitig ablaufenden Verstoffwechselung im Energiehaushalt von Herz, Niere, Muskulatur und anderen Organen abhängig ist. Auch der Anstieg des respiratorischen Quotienten spricht für eine sofortige Metabolisierung des infundierten Fettes (49, 81). Er wurde von uns aber nicht gemessen. Die genaueste Methode zur Bestimmung der Fettmetabolisierung ist die Verabreichung von C^{14}-Markiertem Fett. In solchen Untersuchungen (14, 83) wurde festgestellt, daß nur bis zu 3o % des infundierten Fettes sofort metabolisiert wird. Die restlichen 7o % lagern sich in Fettgewebe und Leber ab. Dies wurde allerdings nur an tierexperimentellen Untersuchungen gewonnen (83). Da aber die Menge des akut utilisierten Fettes bei Mensch und Tier übereinstimmt, ist die Ablagerung der 7o % auch beim Menschen zu erwarten.

Ein Parameter für die Lipolyseaktivität und für die Verbrennung von Fetten ist das durch Abspaltung der freien Fettsäuren entstehende Glycerin. Das zeigt sich an dem von uns gefundenen Anstieg der Glycerinkonzentration. Das entstehende freie Glycerin wird über Glycerin-1-Phosphat in den Glukosestoffwechsel eingeschleußt und dort weiter metabolisiert (48).

Eine Konzentrierung der beiden Metaboliten Acetacetat und 3-Hydroxybutyrat ist aus unterschiedlichen

Ursachen denkbar. Da ist als erstes der postoperative Katabolismus zu nennen. Durch vermehrten Abbau des körpereigenen Fettes kommt es zur ketogenen Stoffwechsellage, die von einer metabolischen Azidose begleitet wird. Die Ursache für den vermehrten Abbau ist einerseits der erhöhte posttraumatische Kalorienbedarf und die postoperative Nahrungskarenz, andererseits aber durch einen Sauerstoffmangel bedingt; denn Sauerstoffmangel führt zum Übertritt von Lipasen aus Leberzellen in die Blutbahn. Ob die Aktivierung durch Katecholamine erfolgt, ist aber nicht bewiesen (23).

Diese genannten Ursachen bedingen den Ketonkörperanstieg bei Infusion von nur physiologischer Kochsalzlösung. Bei der Glukoseinfusion werden Kalorien zugeführt, so daß die vorher bestehende Hungerketose ausgeschaltet wird, es kommt zu einem Abfall der Ketonkörper. Das gleiche würde auch in der dritten Gruppe der Fall sein, nur daß sich dort diesem negativen Effekt eine weit stärkere Ketonkörperbildung durch intravenöse Gabe von Fettemulsionen aufsetzt (15, 69, 76, 81).

Diese Ketonkörpererhöhung weist auf eine akute Utilisation des Fettes hin, es besteht jedoch keine Korrelation zwischen Ketonkörperanstieg und der Fettelimination aus der Blutbahn, denn bei einer gut ausgewogenen Fett-Kohlenhydrat-Relation kommt es nur zu einer geringen Erhöhung der Ketonkörper (59). Auch MUELLER (44) fand nur eine unwesentliche Zunahme der Ketonkörper. Diese geringe Ketonkörperbildung ist aber nicht auf eine mangelhafte Fettverwertung zurück-

zuführen, sondern ist ein Zeichen für eine schnelle Verwertung der anfallenden Metaboliten des Fettstoffwechsels.

Durch die Tatsache, daß die Fettsäuren nicht ganz abgebaut werden, sondern der Metabolismus zu den energiereichen Zwischenstufen, den Ketonkörpern, führt, resultiert gleichzeitig eine verminderte Energieausnutzung. Während sich die normale Berechnung auf einen Brennwert von 9,3 kal/g Fett beläuft, wird beim Abbau zu den Ketonkörpern nur 3o % der Energie frei, so daß man nur mit einem Brennwert von 2,8 kal/g Fett rechnen kann (6). Teils werden diese Zwischenstufen aber zu Organen weitergeleitet, die nicht zum Fettabbau befähigt sind und so durch die Ketonkörper ihre Energie erhalten. Auf diese Weise läßt sich auch der allmähliche Abfall nach Infusionsende erklären. Dabei spielt allerdings die Ausscheidung über die Nieren auch noch eine wesentliche Rolle.

Ebenso konnte ein Regulationseffekt auf die Konzentration der freien Fettsäuren nachgewiesen werden. Die Infusion von Acetacetat-Lösung bewirkte eine Erniedrigung der freien Fettsäuren und des Blutzuckers, womit sich für die Ketonkörper bei konstantem Blutzucker eine Kontrollwirkung auf die freien Fettsäuren ergibt (38).

Und schließlich wirken sich die Keton-Körper auch auf den Säure-Basenhaushalt aus. Im Gamble'schen Ionogramm kommt es zur geringen Ausdehnung des Feldes der organischen Säuren zu Ungunsten der HCO_3^--Ionen. Zu einer verstärkten Atmung kommt es aber nicht (5o).

Die im Kohlenhydratstoffwechsel wichtigen Metaboliten sind Glukose, Laktat, Pyruvat und CO_2.

Die in der Leber gespeicherten Glykogendepots reichen normalerweise für nur ca. 1o-15 Std. Sind diese verbraucht, wird Glukose aus Aminosäuren und mobilisierten Fetten aufgebaut, was sich in dem leichten Anstieg des Blutzuckers bei Kochsalzinfusionen zeigt. Es resultiert ein vermehrter Katabolismus mit verstärkter negativer Stickstoffbilanz (24). Dies kann man verhindern, indem man Glukose zuführt. Gibt man aber in der frühen postoperativen Phase Glukose, so kommt es zu einer stärker als erwarteten Erhöhung des Blutzuckers. Die Ursachen dafür liegen in einer posttraumatischen hepatischen Fehlregulation und in einer durch vermehrte Glukocorticoidausschüttung verminderten Glukosetoleranz. Im Blut kommt es nach Kohlenhydratgaben ebenso wie nach Insulin zu einer Abnahme der Neutralfette und freien Fettsäuren (18). Bei vorwiegend fetthaltiger Ernährung resultiert eine vorrübergehende Abnahme der Glukose und Glukosemetaboliten im Blut. Damit ergibt sich für Glukose und Insulin ein fettmobilisierend negativer Effekt. Einen gegenteiligen Befund findet man beim Diabetes mellitus mit Hyperlipidämie und Hyperglykämie. Diese Ergebnisse können durch die vorliegende Untersuchung nur bestätigt werden.

Entsprechend der genannten Wechselbeziehungen zwischen Neutralfetten und freien Fettsäuren auf der einen Seite und der Glukose auf der anderen Seite, sollte man bei den Glukosemetaboliten Laktat und Pyruvat entsprechende Veränderungen erwarten (17). Dieser Befund konnte aber von PANTLITSCHKO (47) nicht bestätigt werden. Er fand zwar einen Abfall des Laktats

unter Fettsäureinfusion, aber beim Pyruvat zeigte sich in 5 Fällen ein Ansteigen und in 2 Fällen ein gleichbleiben der Konzentration. Die Abnahme des Laktats, welches nur im Neugeborenen- und Säuglingsalter für die Entstehung von schweren Azidosen verantwortlich ist, könnte auf Regulationsmechanismen zurückzuführen sein, wie sie von EGGSTEIN angenommen wurden (17, 47). Von uns konnte nur ein geringer Abfall des Laktats zu Beginn der Fettinfusion festgestellt werden. Es stieg sogar unter der Infusion wieder etwas an. Dagegen entsprechen die Änderungen bei der Glukoseinfusion eindeutig den Erwartungen (2o).

Obwohl es in Gruppe I unter Kochsalzinfusion zu einem vermehrten Aufbau von Glukose, wie sich am Blutzuckerspiegel zeigen läßt, aus körpereigenem Fett und Eiweiß kommt, findet sich beim Laktat ein statistisch signifikanter Abfall. Das ist um so verwunderlicher, als der Aufbau von Glukose über das Gleichgewicht Laktat-Pyruvat abläuft. Eine Erklärung für die Abnahme der Milchsäurekonzentration kann nicht gegeben werden.

Durch den postoperativ erhöhten Kalorienbedarf greift der Organismus, dessen Gesamtgehalt an frei verfügbaren Kohlenhydraten (Leberglykogendepot) nur etwa 4oo g beträgt, und diese rasch erschöpft sind, aus bisher nicht geklärten Gründen zuerst auf die relativ energiearmen Quellen des Proteins zurück. Die wichtigste Proteinquelle stellt die Muskulatur dar (3), wobei möglicherweise ein Zusammenhang mit den vermehrt ausgeschütteten 17-OH-Corticoiden besteht (8), die im Muskelgewebe eine spezifische negative Stickstoffbi-

lanz hervorzurufen vermögen.

Diese negative Stickstoffbilanz, die ebenfalls für den Gesamtorganismus zutrifft und deren Ausmaß vom praeoperativen Ausgangszustand und dem Operationstrauma abhängig ist, ist ein postoperatives normales Phänomen. Ob und in wieweit sie sich durch Gabe von Kalorien verändern läßt, darüber bestehen noch Unklarheiten. Während einige Autoren die Fettinfusion nicht als Kriterium für die Überwindung einer Katabolie ansehen (28,63), berichten andere über eine günstige Beeinflussung der Stickstoffbilanz (1, 22, 81), jedoch mit der Einschränkung, daß eine positive nicht erreicht werden kann. Und schließlich gibt es Berichte darüber, daß eine positive Bilanz erreicht wurde (3o, 53).

In den von uns durchgeführten Untersuchungen wurde als Maß für den endogenen Proteinstoffwechsel der Harnstoff bestimmt. Daß sich der Stickstoffverlust durch Kaloriengabe vermindern läßt, zeigt sich in dem Abfall der Harnstoffkonzentration bei Glukoseinfusion, während sich bei fehlender Kalorienzufuhr keine Änderungen im Harnstoffspiegel ergeben. Der signifikante Anstieg des Harnstoffs unter der Fettinfusion ist mit dem bisher genannten nicht erklärbar. Es kommen zwei Möglichkeiten in Betracht. Einmal kann es trotz der Gabe von Fetten zu einem erhöhten Proteinabbau kommen, denn einige Untersuchungen (28) weisen darauf hin, daß eine Verbesserung der Stickstoffbilanz ohne gleichzeitige Gabe von Aminosäuren und Energiequellen nicht erreicht werden kann. Zweitens bleibt noch die Möglichkeit einer passageren verminderten Nierendurchblutung unter der

Fettinfusion zu diskutieren. SCHWARTZKOPFF und Mitarbeiter (64) konnten zu Beginn der Fettinfusion eine Abnahme des PAH-Clearence um durchschnittlich 1o - 2o % feststellen. Diese Nierenminderdurchblutung war aber innerhalb von 4o - 6o Minuten rückläufig, so daß diese Tatsache allein auch nicht den stetigen Anstiegs des Harnstoffs über die ganze Zeit der Fettinfusion erklären kann.

Die vollständige Analyse des Säure-Basen-Status im Blut umfaßt die Bestimmungen des aktuellen pH, des pCO_2, des Standard-Bikarbonat und des Basenüberschusses (Base-Excess). Zusätzlich wurde titrimetrisch die Pufferkapazität des Blutes bis pH 7,oo bestimmt. Die Entgleisungstendenz des postoperativen Stoffwechsels zur metabolischen Azidose hin (52, 74) kann durch die vorliegende Untersuchung insofern bestätigt werden, als es sich um eine kombinierte metabolisch-respiratorische Azidose handelt. Dies gilt aber nur für den direkt postoperativen Zeitpunkt. Unter der Infusionstherapie im 18-stündigen Beobachtungszeitraum kommt es allmählich zu einer respiratorisch kompensierten metabolischen Azidose, ersichtlich aus dem Abfall des Base-Excess und pCO_2 bei gleichzeitigem Anstieg der Wasserstoffionenkonzentration in Gruppe III. In den beiden Vergleichsgruppen I und II bildet sich die Acidose durch Normalisierung sowohl der respiratorischen als auch metabolischen Komponente innerhalb des Beobachtungszeitraumes zurück.

Daß es sich dabei um eine metabolische Störung handelt, läßt sich auch anhand des Standard-Bikarbonat aufzeichnen. Hierbei findet sich ebenso wie beim Base-

Excess unter Fettinfusion ein Abfall, während es in Gruppe I und II zu einem Anstieg kommt. Dies spricht für eine Belastung des Säure-Basen-Haushaltes, die aber nicht durch postoperative Störungen, sondern allein durch die Fettemulsion bedingt sein muß. Gegenteilige Angaben (9, 47, 67, 69) sprechen davon, daß sowohl bei Infusion von 5oo ml als auch von 1ooo ml einer 1o%igen Fettemulsion sich keine Veränderungen ergeben. Lediglich zwei Untersuchungen ergaben, daß es bei Erwachsenen nur bei hohen Dosen (2o%ige Emulsion) zur Entwicklung einer passageren Azidose kam (69), oder die Untersuchungen bezogen sich auf Ergebnisse an Neugeborenen und Säuglingen (47), die aber auf Grund ihres erhöhten Grundstoffwechsels schneller und ausgeprägter zur Entgleisung zur Azidose neigen (82). Der Abfall der Alkalireserve ist um so erstaunlicher, wenn man beachtet, daß sich für die 1o%ige Intralipid^{R} nur eine Titrationsacidität von o,35 mäq/L bis pH 7,4o ergab. Damit kann der Effekt also nicht nur auf der Gabe der Fettemulsion beruhen, sondern es müssen noch andere Faktoren hinzukommen. Diese sind leicht zu finden, wenn man an die katabole Stoffwechsellage denkt. Dort kommt es zur Bildung von Ketonkörpern, die für die Entstehung der Acidose verantwortlich zu machen sind. Das Laktat spielt dabei keine Rolle. Da der Organismus aber bestrebt ist, entstehende Störungen zu korrigieren, so wird er bei metabolischen Störungen durch die zwangsläufige Beziehung über die HENDERSEN'-HASSELBACH'SCHE Gleichung zur Konstanthaltung des pH versuchen, den Partialdruck des Kohlendioxyds herabzusetzen. Dies zeigt sich deutlich an dem abnehmenden pCO_2 bei Glukose und Fettinfusion, weniger dagegen bei Gabe von physiologischer Kochsalzlösung, weil sich in

dieser Gruppe der stärkste Anstieg des Standard-Bikarbonates ergeben hat und es keiner besonderen respiratorischen Kompensation bedurfte.

Geht man davon aus, daß die metabolische Azidose durch die Entstehung von organischen Säuren und Ketonkörpern entstanden ist, ist auch anzunehmen, daß es zu einer Belastung und damit zu einer Verringerung der Pufferkapazität des Blutes kommt. Doch die Ergebnisse zeigen einen gegenteiligen Befund. Die Pufferkapazität steigt in allen drei Gruppen an. Dies kann aber nicht mit der Kompensation oder Dekompensation der Azidose erklärt werden, denn bei der kompensierten metabolischen Azidose sind sowohl das Standard-Bikarbonat als auch das Kohlendioxyd vermindert und damit die Pufferkapazität vermindert. Da der Bikarbonat-Puffer aber nur 6,1 % aller Puffersysteme des Blutes ausmacht, ist anzunehmen, daß die Verminderung des Bikarbonatpuffer von einer Vermehrung der anderen Puffersysteme im Rahmen einer allgemeinen Rekonvaleszenz überlagert wird.

Die Unverträglichkeitsquote der parenteralen Fettinfusion hat in den letzten Jahren durch die Weiterentwicklung und Verbesserung der Emulgatoren erheblich abgenommen. Während sie 1962 noch 2o % betrugen (58), bewegen sich die heutigen Angaben zwischen unter 1 % und 5 % (3o, 36, 48, 6o, 79). Dauerschäden sind bisher nicht aufgetreten (34). Auch bei unseren Untersuchungen traten lediglich in zwei Fällen ein Pulsanstieg von 15/Min. auf. Neben diesen klinisch feststellbaren Nebenwirkungen sind aber noch direkte Wirkungen der Lipide auf bestimmte Organe wie Leber

und Niere (19, 29, 39, 62, 64) von verschiedenen Autoren nachgewiesen worden. Ihre Bedeutung ist jedoch noch umstritten und bedarf weiterer Untersuchungen.

Nur wenige Angaben liegen über das subjektive Befinden der Patienten unter Fettinfusion vor. Für diese Empfindungen gibt es keinen zahlenmäßig faßbaren Wert, sondern kommt lediglich in subjektiven Äußerungen zum Ausdruck. Es ist die Summe aller Momente, die den Patienten eine Besserung des Zustandes fühlen lassen (83). Vergleichen wir die Probanden mit Fettinfusion mit denen der Vergleichsgruppen, so hatten wir den Eindruck, daß die Patientinnen mit Intralipid[R] einen lebendigeren Eindruck machten als die Vergleichspersonen. Ob sich auch ein Einfluß auf die Rekonvaleszenzzeit ergab, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. HORISBERGER (34) meinte, allerdings bei Anwendung einer 20%igen Emulsion, daß in Extremfällen bei außergewöhnlicher Kachexie und großen chirurgischen Eingriffen die Fettemulsion für den postoperativen Verlauf wesentlich, unter Umständen sogar lebensrettend, gewesen sei.

Unter Berücksichtigung der Thematik und Problemstellung läßt sich zusammenfassend sagen: Das Operationstrauma und die Narkose führen zu einer kombinierten respiratorisch-metabolischen Azidose, die durch keine der in den drei Gruppen verabreichten Infusionslösungen vertieft wird. Bei Gabe von Fettemulsionen kommt es zu einer Vertiefung der metabolischen Komponente, die aber respiratorisch kompensiert wird. Auch die Gesamtpufferkapazität des Blutes wird durch die verschiedenen

Infusionslösungen nicht beeinflußt, so daß deren Bestimmung bei der von uns verabreichten Fettmenge keine Aussage über eine Säurebelastung des Blutes zuläßt. Daß aber die Gabe von Fettemulsionen zu einer starken Stoffwechselbelastung führt, zeigt sich an den starken Erhöhungen der Ketonkörperkonzentrationen und des dadurch bedingten Absinken des Base-Excess.

6. Zusammenfassung.

Zur Frage der Beeinflussung des frühpostoperativen Stoffwechsels durch Fettinfusion wurden insgesamt dreißig Patientinnen nach Strumektomie oder Cholecystektomie in drei Gruppen zu je zehn Probanden untersucht. Im Rahmen einer Basisinfusionstherapie wurden jeweils in der 2. - 6.-postoperativen Stunde in Gruppe I 5oo ml physiologische Kochsalzlösung, in Gruppe II 5oo ml 5%ige Glukoselösung und in Gruppe III 5oo ml 1o%ige Fettemulsion verabreicht.

Postoperativ fand sich eine leichte respiratorisch-metabolische Azidose, die sich innerhalb des 18-stündigen Beobachtungszeitraumes vollständig zurückbildete. Während der Gabe von Fettemulsionen kam es zu einer geringfügigen Vertiefung der metabolischen Komponente, die sich statistisch nicht sichern ließ.

Im Fettstoffwechsel traten die erwarteten Veränderungen mit Erhöhung der Gesamtlipide und der Ketonkörper auf. Die Harnstoffkonzentration stieg unter Gabe von Fettemulsionen an, fiel dagegen unter Glukoseinfusion ab.

Die Pufferkapazität des Blutes bis pH 7,oo wies keine negative Beeinflussung durch die verschiedenen Infusionslösungen auf, womit die Verabreichung von Fettemulsionen zu keiner Säurebelastung des Blutes führte. Entsprechend gleichsinniger Veränderungen des pH-Wertes und der Pufferkapazität scheint diese zur Beurteilung der Säurebelastbarkeit des Blutes geeignet.

Auf Grund dieser Ergebnisse ist festzustellen, daß die isolierte Gabe von Fettemulsionen in der frühen postoperativen Behandlungsperiode keine tiefgreifenden Veränderungen im Stoffwechsel bedingt, daß sie andererseits in dem erfaßten Untersuchungszeitraum (bis 18 Stunden nach der Operation) zu keiner nachweislichen Besserung der postoperativen Katabolie führt.

Zur Kaloriensubstitution sind Fettemulsionen auch in der frühen postoperativen Phase geeignet.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S :

1. ABBOTT, W.E., H. KRIEGER u. S.LEVY
Postoperativ metabolic changes in relation to nutritional regimen.

Lancet (1958), 7o4

2. ABBOTT, W.E., H. KRIEGER, W. HOLDER, J. BRADSHAW and S. LEVY
Effect of intravenously administered fat on body-weight and nitrogen balance in surgical patients.

Metabolism 6 (1957) 691

3. ALLGÖWER, M., P. BURCKHARDT und U.F. GRUBER
Zur Problematik des postoperativen Katabolismus.

Anaesthesie und Wiederbelebung 6 (1966) 13

4. AHNEFELD, F.W., M. HALMAGY, I. ALBERTS
pH-Wert und Pufferkapazität kolloidaler und kristalloider Infusionslösungen.

Anaesthesie und Wiederbelebung 35 (1967) 131

5. BAUR, H.
Klinische Bedeutung des Säure-Basenhaushaltes.

Anaesthesie und Wiederbelebung 13 (1966) 2o

6. BÄSSLER, K.H.
Die Rolle der Kohlenhydrate in der parenteralen Ernährung.

Anaesthesie und Wiederbelebung 6 (1966) 16

7. BERGMEYER, H.W. u. E. BERNT
Enzymatische Bestimmung von Acetacetat und 3-Hydroxybutyrat im Blut.

Enzym. biol. clin. 5 (1965) 65

8. BONDY, P.K., D.J. INGLE and R.C. MEEKS
Influenz of adrenocortical hormons upon the level of plasma amino-acids in the eviscerated rat.

Endokrinology 55 (1954) 354

9. BOZIAN, R.C., N.W. DAVIDSON, L.J. STUTMAN and C.F. WILKINSON JR.
Observations on the use of intravenous fat emulsion in man.

Metabolism 6 (1957) 7o3

1o. DOCUMENTA GEIGY
Wissensch. Tabellen 7 (1968) 523

11. DOHRMANN, R., F.A. PEZOLD und H. WELLER
Das Verhalten der Serumlipide und Lipoproteide frisch Operierter während intravenöser Fettzufuhr.

Klin. Wschr. 37 (1959) 7o4

12. DOHRMANN, R.
Elektrolyttherapie und parenterale Ernährung in der Chirurgie.

Med. Mitt. (Melsungen) 35 (1961) 98, 2187

13. DOHRMANN, R.
Veränderungen des Säure-Basen-Gleichgewichts bei chirurgischen Kranken.

Anaesth. u. Wiederbelebung 13 (1966) 3o

14. ECKART, J., G. TEMPEL, A. KAUL, G. WITZKE
Metabolism of radioactive-labeled fat emulsion in the postoperativ and posttraumatic period.

Amerik. J. of clin. Nutri 26 (1973) 578

15. ECKART, J., C.P. KEDENBURG, G. TEMPEL
Untersuchungen zur Utilisation parenteral verabreichter Fette in der frühen postoperativen Phase.

Med. u. Ern. 12 (1971) 154

16. EDGREN, B.
Intravenöse Fettinfusion.

Dtsch. med. Wschr. 86 (1961) 7o1

17. EGGSTEIN, M.
Fett-Transport und Fettstoffwechsel.

Med. Mitt. (Melsungen) 39 (1965) 7

18. EGGSTEIN, M. F.H. KREUTZ
Über Wechselbeziehungen zwischen Blutfetten und Kohlenhydratmetaboliten.

Verh. Dt. Ges. inn. Med. 67 (1961) 7o2

19. ELSTER, K.
Morphologische Veränderungen bei parenteraler Ernährung.

Med. Mitt. (Melsungen) 39 (1965) 13

20. FÖRSTER, H.
Sind bei Infusion mit Zuckeraustauschstoffen echte Nebenwirkungen zu erwarten ?

Dtsch. med. Wschr. 98 (1973) 839

21. FREUCHEN, IB., J. OSTERGAARD
Parenteral nutrition of surgical patients.

Fette in der Medizin (Pallas-Verlag) 6 (1965) 1

22. FREY, R., M. HALMAGYI
Erfahrungen mit der parenteralen Ernährung in der Operations- Vor- und Nachbehandlung.

Anaesth. u. Wiederbelebung 6 (1966) 61

23. GOSTOMZYK, I.G., und G.F. FREI
Unveresterte freie Fettsäuren im Serum und agonales Kreislaufversagen.

Z. f. klin. Chem. u. klin. Biochem. 7 (1969) 505

24. HALLBERG, D., O. SCHUBERTH und A. WRETLIND
Parenterale Ernährung.

DeutscheÜbersetzung aus dem "Läkartidningen" 65 (1968) 4563

25. HALLBERG, D.
Elimination of exogenous lipids from the blood stream

Acta physiol. scand. 65 (1965) 254

26. HALLBERG, D.
Studies of the elimination of exogenous lipids from the blood stream.

Acta physiol. scand. 64 (1965) 306

27. HALLWACHS, O. und S. WALTER
Kombinierte parenterale Ernährung mit Fettemulsionen und synthetischen Aminosäuren bei Frischoperierten.

Chirurg 37 (1966) 89

28. HALLWACHS, O.
Postoperative Stickstoffbilanzen bei parentereler Ernährung mit synthetischen Aminosäurelösungen und Fettemulsionen.

Langenbeck's Arch. klin. Chir. 317 (1967) 64

29. HARTMANN, G.
Parenterale Fettzufuhr: Erfahrungen mit dem Präparat Intralipid "Vitrum"[R].

Schweiz. med. Wschr. 95 (1965) 466

30. HELLER, L.
Anwendung der parenteralen Ernährung in der operativen Gynäkologie.

Anaesth. u. Wiederbelebung 6 (1966) 95

31. HODDER, E.M.
zitiert nach (16).

32. HOLDER, E. und K. SCHREIER
Stoffwechselveränderungen beim chirurgischen Trauma.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 294 (196o) 394

33. HOLT, TEDWELL u. SCOTT
zitiert nach (16).

34. HORISBERGER, B.
Erste Erfahrungen mit einer 2o%igen Fettemulsion in der postoperativen Behandlung.

Helv. chir. acta 32 (1965) 48

35. HOTZ, H.W., W.F. RUEDI and E. KOPP
Intravenöse Infusion von Fettemulsionen.

Praxis 5o (1962) 18o

36. HUPE, K.
Fettinfusion und Fettembolie.

Med. Klinik 63 (1968) 327

37. JAMAKAWA, NOMURA u. SATO
zitiert nach (16).

38. JENKINS, D.J.A.
Ketone bodies and the inhibition of free-fatty-acid release.

Lancet (1967) 338 Vol II

39. JORDAL, K.
Gleichzeitige Verabreichung von Aminosäuren und Fettemulsionen bei parenteraler Ernährung chirurgischer Patienten.

Fette in der Medizin (Pallas-Verlag) 6 (1965)1o

4o. KAUSTE
zitiert nach (16).

41. MC.KIBBIN, HEGSTED, STARE
zitiert nach (16).

42. LAWIN, P. und H.N. HERDEN
Postoperative Störungen des Säure-Basen-Haushaltes und ihre Behandlung.

Anaesth. u. Wiederbelebung 13 (1966) 39

43. MAYS, T.E., MD
The effekt of surgical stress on plasma free fatty acids.

J. of Surg. research. 1o (197o) 315

44. MUELLER, F.F.
Recent advances in intravenous fat alimentation

Amerc. J. chlin. Nutr. 6 (1958) 472

45. MÜLLER, K.H.
Zur Frage der Änderung des Säure-Basen-Gleichgewichtes durch Infusionslösungen.

Arzneimittelforschung 13 (1963) 6o7

46. NOLTE, H.
Routinemaßnahmen bei der Infusionstherapie in der operativen Medizin.

Wiss. Inf. Fresenius 3 (197o) 7

47. PANTLITSCHKO, M., G. VERGRUESSE und [illegible] ZWEY-MÜLLER
Der Säure-Basen-Haushalt im Neugeborenen- und Säuglingsalter nach intravenöser Fettgabe.

Zschr. f. Kinderheilk. 1oo (1967) 45

48. PEZOLD, F.A.
Probleme der parenteralen Ernährung mit Fett-emulsionen.

Anaesth. u. Wiederbelebung 6 (1966) 4o

49. REID, D.J.
Intravenous fat Therapy:
I: Nitrogen balance studies
II: Changes in oxygen consumption and respiratory quotient.

The Brit. J. of Surgery 54 (1967) 198

5o. [illegible]CHÄRLI, [illegible].
Beitrag zur parenteralen Ernährung bei chirurgischen Kranken.

Schweiz. Rundsch. f. med. Praxis 53 (1964) 1215

51. SCHEGA, W., J.F.BUSSMANN und E. TRÄBERT
Beitrag zur parenteralen Ernährung in der Chirurgie.

Dt. med. Wsch. 92 (1967) 925

52. SCHEIBE, O.
Die metabolische Azidose in der Chirurgie.

Med. Mitt. (Melsungen) 4o (1966) 25

53. SCHETTLER, G., SCHWARTZKOPFF, W.
Klinische Grundlagen der parenteralen Ernährung.

Med. Mitt. (Melsungen) 36 (1962) 2261

54. SCHILLING, K.
Parenterale Ernährung bei chirurgischen Patienten.

Anaesth. u. Wiederbelebung 6 (1966) 76

55. SCHMIDT, G.W.
Die Bedeutung der intravenösen Zufuhr von Fetten im Neugeborenen- und Säuglingsalter aus pädiatrischer Sicht.

Med. Mitt. (Melsungen) 36 (1963) 2o8

56. SCHMIDT, G.W.
Intravenöse Ernährung mit Fettemulsionen als Tropfbehandlung beim Kind.

Medizin und Ernährung 7 (1966) 283

57. SCHMITH, M. S.
Clinical studies in ontravenous fat.

Metabolism 6 (1957) 717

58. SCHÖN, H.
Klinische Untersuchungen über intravenöse Fettzufuhr.

Mels. Med. Mitt. 36 (1962) 2297

59 SCHÖN, H., R. FLESCH, W. ZELLER u. G. BERG
Über die parenterale Ernährung mit Fettinfusionen.

Med. Welt 12 (1961) 1473

6o. SCHUBERTH, O.
Klinische Untersuchungen über intravenöse Fettemulsionen.

Wien. Med. Wschr. 117 (1967) 42

61. SCHUBERT, O.
zitiert nach (16).

62. SCHULTIS, K.
Die Bedeutung der Fettinfusion in der Chirurgie.

Fette i. d. Medizin (Pallas-Verlag) 6 (1965) 13

63. SCHULTIS, K. u. L. GRABOW
Zur Durchführung von prae- und postoperativen Stickstoffbilanzen zur Eiweißstoffwechselkontrolle.

Langenb. Arch. klin. Chir. 3oo (1957) 537

64. SCHWARTZKOPFF, W. und H. WAGENER
Der Einfluß von Fettinfusionen (Lipofundin) auf Serumelektrolyte, Nierenclearance und Elektrolytausscheidung bei Gesunden und Nierenkranken.

Klin. Wschr. 44 (1966) 515

65. SIGAARD ' ANDERSON, O., K. ENGEL
A new acid base nomogram. A improved method for the calculation of the relivant acid-base-dates.

Scand. J. clin. Lab. Invest. 12 (1960) 177

66. SIGAARD ' ANDERSON, O., K. ENGEL
A new acid-base nomogram revised.

Scand. J. clin. Lab. Invest. 14 (1962) 598

67. SOMMERKAMP, H. u. L. LUKAS
Fettinfusion und Säure-Basen-Gleichgewicht im Tierexperiment.

Arzneimittelforschung 17 (1967) 1586

68. SORGDRAGER
zitiert nach (16).

69. STEINBEREITHNER, K. u. H. VAGACS
Klinisch-experimentelle Untersuchungen bei Anwendung von Fettemulsionen.

Wien. klin. Wschr. 77 (1965) 369

70. STEINBEREITHNER, K.
Aminosäuren als Eiweißersatz

Anaesthesist 7 (1958) 238

71. VOGT, W.
Pharmakologische Wirkungen von Lipiden.

Med. Mitt. (Melsungen) 36 (1962) 2284

72. WADDELL, W.R. and H.C. GRILLO
Metabolic effect of fat emulsion.

Ameri. J. Chlin. Nutr. 7 (1959) 43

73. WEICHSELBAUM, Th.E., H.W. MARGRAF and R. ELMAN
Metabolism of intravenously infused fruktose in Man.

Metabolism 2 (1953) 434

74. WENZEL, M.
Parenterale Ernährung und Säure-Basen-Haushalt.

Zschr. f. prakt. Anaesth. u. Wiederbelebung 3 (1968) 398

75. WIELAND, O., G. LÖFFLER, L. WEISS, u. I.NEUFELDT
Zur Acetessigsäure- und Cholesterinbildung bei experimenteller Ketose.

Bioch. Zschr. 333 (1960) 10

76. WILLIAMS, M.L., R. KAYE
Tolerance of infants and children to fat administered intravenously.

Pediatrics 20 (1957) 809

77. WRETLIND, A.
Vollständige parenterale Ernährung.

Münchn. med. Wschr. 109 (1967) 2366

78. WRETLIND
zitiert nach (15).

79. WRETLIND, A.
Vollständige parenterale Ernährung.

Zschr. ü. Ern. d. Gesund. u. Krank. 15 (1968) 511

80. ZELLER, J., H. BÜRN u. A. WOLF
Klinische Untersuchungen bei kompletter intravenöser Ernährung.

Referat, Symposium Kassel-Wilhelmshöhe 1964
Med. Mitt. (Melsungen) 1o3 (1965) 32

81. ZELLER, W., G. BERG u. H. FRANK
Die Ausnutzung des intravenös zugeführten Fettes bei kompletter parenteraler Ernährung.

Fette i.d. Medizin (Pallas-Verlag) 6 (1965) 3

82. ZIMMERMANN, W.E.
Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes beim traumatischen Schock.

Anaest. u. Wiederbelebung 13 (1968) 46

83. ZÖLLNER, N. u. H. SCHUMACHER
Klinische Beobachtungen bei der parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen.

Med. Welt 13 (1962 2669

84. ZUKSCHWERTDT u. RODEWALD
zitiert nach (52).

Herrn Oberarzt Prof. Dr. med. E.Struck danke ich für die Überlassung des Themas, für seine Anleitungen und seine Hilfe.

Für wertvolle Anregungen sowie für die Unterstützung bei der Durchführung der klinischen Untersuchungen gilt mein Dank Herrn Dr.med. J.Nitschke und Herrn Ulrich Lips.

Mein besonderer Dank gilt dem Direktor der Cirurgischen Universitätsklinik, Herrn Prof. Dr.med.H.Hamelmann, mit dessen Zustimmung diese Untersuchungen durchgeführt werden konnten.

Lebenslauf

Am 28. Oktober 1948 wurde ich als viertes Kind der Eheleute Dr. med. Heinrich Lay und seiner Ehefrau Anni, geb. Möscheid in Rosenthal Kreis Frankenberg geboren.

1955 - 1959 besuchte ich die Volksschule Rosenthal und anschließend das Gymnasium Edertalschule Frankenberg/Eder, wo ich im Juni 1967 mein Abitur ablegte.

Im Oktober 1967 begann ich mein Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg/Lahn, wo ich im Herbst 1968 das Vorphysikum und im März 1970 das Physikum ablegte. Im Sommersemester 1970 begann ich an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg mit meiner Dissertationsarbeit unter Leitung von Prof. Dr. med. E. Struck, die ich im Sommer 1972 beendete. Am 31. Juni 1973 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Philipps-Universität Marburg.

Am 7. September 1973 heiratete ich meine Frau Mechthild, geb. Günther. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent am Stadtkrankenhaus Korbach tätig.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Ammon, Aurich, Berendes, Bommer, Braasch, Buchholz, Dauge, Dimroth, Dölle, Engelhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Gohlenhofen, Graul, Hamelmann, Hardewig, Hensel, Heuser, Hupe, Hort, Jacob, Kamke, Karlson, Koch, Köcke, Koranski, Korb, Kühnel, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Nesswetha, Nöth, Oehmig, Petry, Pots, Reim, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Siegert, Straub, Streicher, Struck, Stuke, Uhlarik, Vakilzadeh, Vogt, Wehrmeyer, Wesemann, Wiegand.